

ABTEILUNG FÜR THORAX- UND HERZ-GEFÄSSCHIRURGIE  
(PROF. DR. H.-J. SCHÄFERS)  
UNIVERSITÄTSKLINIKEN DES SAARLANDES  
HOMBURG / SAAR

MITRALKLAPPENREKONSTRUKTION BEI ISCHÄMISCHER  
MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

-

KLINISCHES FOLLOW-UP  
NACH PAPILLARMUSKELREPOSITION

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER  
MEDIZIN DER UNIVERSITÄTSKLINIKEN DES SAARLANDES

VORGELEGT VON  
KLAUS-HEINRICH G. HELL  
AUS TRIER  
SAARBRÜCKEN 2015

### **1. ZUSAMMENFASSUNG**

- 1.1 Deutschsprachige Zusammenfassung
- 1.2 Englischsprachige Zusammenfassung

### **2. EINFÜHRUNG**

- 2.1 Klinischer Hintergrund
- 2.2 Pathophysiologie
- 2.3 Fragestellung

### **3. METHODIK**

- 3.1 Aufbau der Studie
  - 3.1.1 Operationstechnik RING+STRING
- 3.2 Datenerfassung mittels Echokardiogramm
- 3.3 Statistische Analyse

### **4. ERGEBNISSE**

- 4.1 Intraoperative echokardiographische Daten
- 4.2 Präoperative Daten
- 4.3 Operative Daten
- 4.4 Follow-up Daten
- 4.5 Postoperative echokardiographische Daten
  - 4.5.1 Echokardiographische Follow-up Daten

### **5. DISKUSSION**

- 5.1 Klinischer Hintergrund
  - 5.1.1 Ätiologie
  - 5.1.2 Klinik
  - 5.1.3 Inzidenz
  - 5.1.4 Langzeit-Prognose
  - 5.1.5 Risikofaktoren
  - 5.1.6 Pathophysiologie
- 5.2 Therapie
  - 5.2.1 Medikamentöse Therapie
  - 5.2.2 Chirurgische Therapie
    - 5.2.2.1 Indikation
    - 5.2.2.2 Mitralklappenersatz

5.2.2.3	Mitralklappenrekonstruktion
5.2.2.3.1	Ringdesign
5.2.2.4	Vergleich Mitralklappenersatz/- rekonstruktion
5.2.2.5	Problem: Rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz
5.3	Hypothese
5.4	Lösungsansätze
5.4.1	Alfieri-Technik
5.4.2	Perkutane Verfahren
5.4.2.1	Mitraclip®
5.4.2.2	Koronarsinus-Anuloplastik
5.4.3	Segelverlängerung
5.4.4	Durchtrennen sekundärer Chordae
5.4.5	Papillarmuskelreposition
5.5	Diskussion der Resultate
5.5.1	Allgemeine Limitationen
5.5.2	Zusammenfassung der Thematik
5.5.3	Fazit

## **6. LITERATURVERZEICHNIS**

## **7. DANKSAGUNG**

## **8. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS**

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutschsprachige Zusammenfassung

Eine residuelle oder rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz wird in 30 % der Fälle nach Mitralklappenrekonstruktion bei ischämisch bedingter Mitralklappeninsuffizienz gesehen. Die Standardtherapie beinhaltet eine aggressive Raffung des Mitralinges mit einem Ringimplantat. Die Ringanuloplastie zielt in erster Linie auf die Korrektur der annulären Dilatation ab, aber vermag nicht die restriktive Segelbeweglichkeit durch Verlagerung des hinteren Papillarmuskels zu korrigieren. Wir haben eine zusätzliche Rekonstruktionstechnik entwickelt, welche eine Reposition des hinteren Papillarmuskels mit einer transventrikulären Naht unter Kontrolle mit transösophagealem Echo erlaubt.

Patienten mit deutlicher restriktiver Segelbeweglichkeit (orthogonaler Abstand des Koaptationspunktes beider Segel zur Ringebeine  $\geq 10\text{mm}$ ) wurden als Risikokandidaten für eine residuelle oder rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz angesehen. Bei diesen Patienten ( $n=30$ , Alter  $68\pm 11$  Jahre, Ejektionsfraktion  $37\pm 14\%$ ) wurde eine Ringanuloplastie (partiell Ringimplantat, mediane Größe  $29\text{ mm}$ ) mit unserer neuartigen Rekonstruktionstechnik kombiniert. Eine Teflon-armierte 3-0 Polytetrafluoroethylen-Naht wurde über eine horizontale Aortotomie im hinteren Papillarmuskel verankert, durch den aorto-mitralen Übergang nach außen geführt und am gefüllten schlagenden Herzen unter Kontrolle mit transösophagealem Echo geknüpft.

Die "Tenting height" ( $14\pm 2\text{ mm}$  vs.  $6\pm 1\text{ mm}$ ,  $p<0.001$ ) and "tenting area" ( $3.9\pm 0.9\text{ cm}^2$  vs.  $1.0\pm 0.2\text{ cm}^2$ ,  $p<0.001$ ) als Surrogate der restriktiven Segelbeweglichkeit nahmen ab. Die Distanz zwischen hinterem Papillarmuskel und dem aorto-mitralen Übergang verringerte sich ( $44\pm 4\text{ mm}$  vs.  $37\pm 3\text{ mm}$ ,  $p<0.001$ ). Das Überleben nach zwei Jahren war vergleichbar in der Versuchsgruppe sowie in einer gematchten historischen Kontrollgruppe ( $89\%$  vs  $73\%$ ,  $p=0.13$ ). Die Freiheit von Mitralklappeninsuffizienz  $> \text{II}$  war höher in der Versuchsgruppe ( $94\%$  vs.  $71\%$ ,  $p=0.01$ ). Der end-diastolische ( $61.7\pm 7.2\text{mm}$  vs.  $54.8\pm 9.2\text{mm}$ ,  $p<0.001$ ) und end-systolische Durchmesser des linken Ventrikels ( $48.5\pm 8.5\text{mm}$  vs.  $42.7\pm 7.8\text{mm}$ ,  $p=0.002$ ) nahm in der Versuchsgruppe ab, aber persistierte in der Kontrollgruppe ( $60.4\pm 7.8\text{mm}$  vs.  $58.9\pm 7.5\text{mm}$ ,  $p=0.38$ ;  $47.8\pm 9.6\text{mm}$  vs.  $48.3\pm 9.5\text{mm}$ ,  $p=0.52$ ). Im Rahmen eines

medianen Follow-up von 26 Monaten benötigte ein Patient eine Reoperation für eine degenerativ bedingte Mitralklappeninsuffizienz - zwei Patienten der Kontrollgruppe mußten aufgrund einer rezidivierenden funktionellen Mitralklappeninsuffizienz reoperiert werden.

Unsere neuartige Rekonstruktionstechnik bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz mildert das hohe Rezidivrisiko bei Patienten mit schwerer restriktiver Segelbeweglichkeit und führt sogar zu einem reversen Remodeling des linken Ventrikels.

## 1.2 Englischsprachige Zusammenfassung

Residual/recurrent mitral valve regurgitation is observed in 30% after undersized ring annuloplasty (RING) for ischemic mitral regurgitation (IMR). RING addresses primarily annular dilatation, but does not correct severe leaflet tethering due to papillary muscle (PM) displacement. We proposed adjunctive PM-repositioning under transesophageal echocardiography (TEE) guidance in the loaded beating heart using a transventricular suture (STRING).

Patients with tenting height  $\geq 10$ mm were identified as high-risk patients for repair failure. In these patients ( $n=30$ , age  $68 \pm 11$  years, ejection fraction  $37 \pm 14\%$ ) RING (partial, median 29mm) was combined with the adjunctive STRING-technique. A Teflon-pledgeted 3-0-polytetrafluoroethylene-suture was anchored in the posterior PM via horizontal aortotomy, exteriorized through the aorto-mitral continuity and tied in the loaded beating heart under TEE guidance.

Tenting height ( $14 \pm 2$ mm vs.  $6 \pm 1$ mm,  $p < 0.001$ ) and tenting area ( $3.9 \pm 0.9 \text{cm}^2$  vs.  $1.0 \pm 0.2 \text{cm}^2$ ,  $p < 0.001$ ) decreased. The distance between pPM and aorto-mitral continuity decreased ( $44 \pm 4$ mm vs.  $37 \pm 3$ mm,  $p < 0.001$ ). Survival at 2 years was similar compared with a historical matched control-group (89% vs 73%,  $p = 0.13$ ), while freedom from MR>II was higher in the RING+STRING-group (94% vs. 71%,  $p = 0.01$ ). End-diastolic ( $61.7 \pm 7.2$ mm vs.  $54.8 \pm 9.2$ mm,  $p < 0.001$ ) and end-systolic ( $48.5 \pm 8.5$ mm vs.  $42.7 \pm 7.8$ mm,  $p = 0.002$ ) ventricular diameters decreased in the RING+STRING-group, but persisted in the control-group ( $60.4 \pm 7.8$ mm vs.  $58.9 \pm 7.5$ mm,  $p = 0.38$ ;  $47.8 \pm 9.6$ mm vs.  $48.3 \pm 9.5$ mm,  $p = 0.52$ ). During follow-up (median 26 months) only one patient required reoperation for degenerative MR - two control-group patients underwent reoperation for recurrent functional MR.

Our novel approach for IMR attenuates high risk of repair failure in patients with severe leaflet tethering and results in reverse remodeling.

## 2. Einführung

### 2.1 Klinischer Hintergrund

Laut WHO starben im Jahr 2004 weltweit 17,1 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, was 29% aller Todesfälle entspricht. Damit sind sie, global gesehen, die häufigste Todesursache. Schätzungen gehen davon aus, dass diese Zahl bis 2030 auf circa 24 Millionen Todesfälle ansteigen wird<sup>22</sup>. In Deutschland verstarben im Jahr 2009 insgesamt 854.544 Menschen. Dabei war die häufigste Todesursache mit 42% aller Todesfälle, wie in den Vorjahren, eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems. Darunter lag die chronische ischämische Herzkrankheit mit 8,6% an erster Stelle der Todesursachenstatistik 2009, gefolgt von dem akuten Myokardinfarkt mit 6,6%, der Herzinsuffizienz mit 5,7% und der hypertensiven Herzkrankheit mit 2,3%<sup>23</sup>. Circa 70% der Fälle mit Herzinsuffizienz liegt eine koronare Herzerkrankung zugrunde<sup>24</sup>. Diese Krankheiten führen vor allem bei älteren Menschen zum Tod: 91% der daran Verstorbenen waren 65 Jahre und älter<sup>23</sup>.

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten mit KHK ist die Tatsache, ob ein Infarkt abgelaufen ist oder nicht. In Deutschland erleiden ca. 200.000 Patienten jährlich einen Myokardinfarkt, was einer Prävalenz von etwa 330/100.000 Einwohner entspricht. Etwa 35% aller Infarkte verlaufen tödlich, mehr als die Hälfte dieser Todesfälle ereignen sich noch während der prähospitalen Phase.

Die häufigsten Komplikationen, die sich im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes einstellen können, sind Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Extrasystolie und Linksherzinsuffizienz mit konsekutiver Lungenstauung und kardiogenem Schock in 10% der Fälle. Bei ausgedehnter Myokardnekrose kann es zu einer Herzwandruptur mit Herzbeuteltamponade, Ventrikelseptumruptur oder Papillarmuskelnekrose bis zum Papillarmuskelabriss und akuter Mitralinsuffizienz kommen<sup>25</sup>. Häufig wird allerdings begleitend eine Mitralinsuffizienz (MI) ohne Papillarmuskelabriss gesehen: In der Akutphase nach einem Myokardinfarkt weisen bis zu 40% der Patienten eine ischämische MI auf, was ihre 1-Jahres-Letalität im Vergleich zu einem Kollektiv ohne MI um 30% erhöht<sup>26-35</sup>. Eine chronisch ischämische MI persistiert in einer Vielzahl von Patienten auf dem Boden einer Ischämie oder entwickelt sich nach dem

abgelaufenen Infarkt. Der Einflussfaktor chronisch ischämische MI erhöht die 5-Jahres-Letalität nach Myokardinfarkt bis auf 62% im Vergleich zu 39% bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne chronisch ischämische MI<sup>36-38</sup>. Verschiedene Ansätze wie eine thrombolytische Behandlung<sup>33;34</sup> oder Akut-PTCA<sup>39</sup> scheinen die Entwicklung einer chronisch ischämischen MI nicht verhindern zu können. So kommt es, dass in 19% aller Patienten mit KHK im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine funktionelle Mitralinsuffizienz, sprich ohne primären Defekt von Segeln oder Chordae, beobachtet werden. In 3% der Fälle handelt es sich hierbei um eine hämodynamisch relevante Mitralinsuffizienz Grad III und IV<sup>36;37</sup>. Die Bedeutung der ischämischen MI im Hinblick auf die Überlebenszeit stellt somit ein häufig unterschätztes Problem dar.

Die bisherige chirurgische Behandlung der ischämischen MI erweist sich als problematisch. Eine alleinige komplette Myokardrevaskularisation ist nicht ausreichend<sup>40-42</sup>, um eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz zu korrigieren. Die morphologisch intakt erscheinende Mitralklappe muss demnach ebenfalls rekonstruiert werden<sup>36;43-45</sup>. Die Kombination von Myokardrevaskularisation und Mitralklappenersatz weist jedoch eine erhebliche Morbidität und Letalität auf<sup>44-47</sup>. Der Ersatz der Mitralklappe birgt Risiken wie Thrombembolie<sup>48</sup>, Antikoagulationspflicht<sup>48</sup> und Prothesenendokarditis<sup>48</sup>. Die Rekonstruktion der Mitralklappe hat sich als favorisiertes Verfahren etabliert<sup>37;43-47;49-55</sup>.

Da es sich bei der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz um eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz handelt, zeigt sich die Klappe morphologisch weitgehend intakt. Die Standardtechnik beinhaltet deshalb lediglich eine Ringraffung des dorsalen Ringanteiles<sup>56</sup> oder die Implantation eines Klappenringes. Obwohl hierbei der für die ventrikulo-valvulären Interaktion wichtige subvalvuläre Halteapparat intakt bleibt, ist auch diese Technik mit einer deutlichen Mortalität assoziiert<sup>36;45;46</sup>, und somit das Ergebnis weiterhin suboptimal<sup>57</sup>. Zahlreiche Untersucher aus renommierten Zentren wie der Cleveland Clinic und New York University fanden nach chirurgischem Vorgehen enttäuschende 5-Jahresüberlebensraten, welche mit ca. 60% der konservativen Therapie nur minimal überlegen ist. Diese Ergebnisse belegen, dass selbst die Kombination von Myokardrevaskularisation und Klappeneingriff das Problem nicht suffizient löst. Als optimale chirurgische Therapie wird heute die Kombination von Myokardrevaskularisation und Mitralklappenrekonstruktion favorisiert. Dennoch kommt es hierbei in mehr als 30%



aller Fälle nach Mitralklappenrekonstruktion mittels Ringraffung zu einer rezidivierenden/residuellen Mitralklappeninsuffizienz<sup>58;59</sup>. In Anbetracht dieser Problematik wundert es nicht, dass in der Vergangenheit bereits eine Vielzahl von Arbeitsgruppen versucht haben, adjuvante Techniken der Mitralklappenrekonstruktion zu entwickeln (Infarktplikation<sup>60</sup>, Infarktraffung<sup>61</sup>, Durchtrennen sekundärer Chordae<sup>62</sup>, Alfieri-Technik<sup>15</sup>, Segelverlängerung<sup>16</sup>, externe<sup>63</sup> und interne<sup>64;65</sup> Papillarmuskelreposition, Coapsys<sup>66;67</sup>).

Die vielen verschiedenen Ansätze zur Therapie der chronisch-ischämischen MI machen deutlich, wie komplex die Funktionsweise bzw. Dysfunktion der Mitralklappe in diesem Fall ist.

Im Nachfolgenden wird die Pathophysiologie der chronisch ischämischen Mitralklappeninsuffizienz näher erläutert.

## **2.2 Pathophysiologie**

Die ischämische (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz unterscheidet sich grundlegend von der strukturellen Mitralklappeninsuffizienz (durch Kalzifikation des Klappenringes, Rheumatisches Fieber, Endokarditis): Morphologisch erscheint die Mitralklappe im Fall einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz völlig intakt, im Gegensatz zu den oft destruiert wirkenden Klappen bei der strukturellen MI.

Als Ursache der Klappenundichtigkeit wurde angenommen, dass eine Ischämie des hinteren Papillarmuskels im Rahmen einer Myokardinfarktes auslösender Faktor ist. Heute weiß man, dass eine ischämische MI durch eine veränderte Geometrie des Mitralklappenapparates induziert wird: Neben einer Dilatation des Mitralringes<sup>58;59</sup> (siehe Abb. 1) besteht oft eine Dyskinesie der posterolateralen Wandabschnitte und damit verbundenen Verlagerung des Papillarmuskels<sup>60</sup> mit der Folge einer restriktiven Segelbeweglichkeit („leaflet tethering“)<sup>61</sup> (siehe Abb. 2).

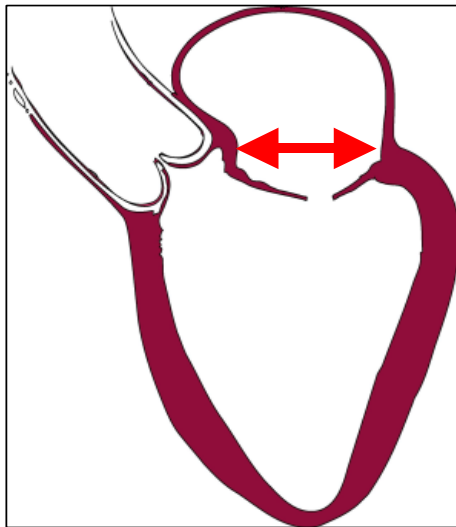


Abb. 1: Ringdilatation

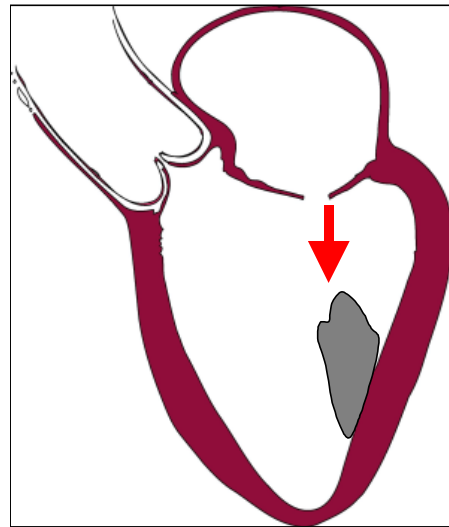


Abb. 2: Papillarmuskeldislokation mit resultierendem „leaflet tethering“

Dadurch steht das hintere Mitralklappensegel während der Systole im Vergleich zum vorderen Segel weiter im Ventrikel. In der Farbdoppler-Echokardiographie sieht man typischerweise ein exzentrisch verlaufender Jet oder aber mehrere komplexe Jets (siehe Abb. 3). Echokardiographisch zeigt sich bei ischämischer MI die typische zeltförmige Konfiguration der Mitralklappe („tenting“, siehe Abb. 4).

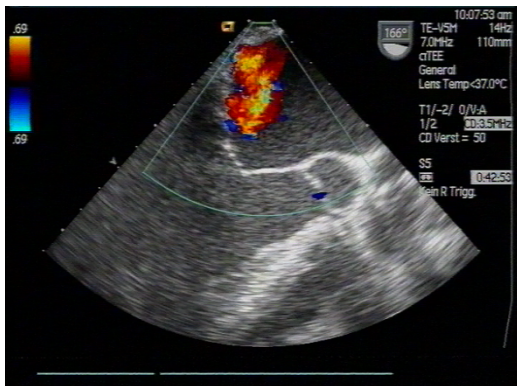


Abb. 3: Typischer exzentrischer Jet

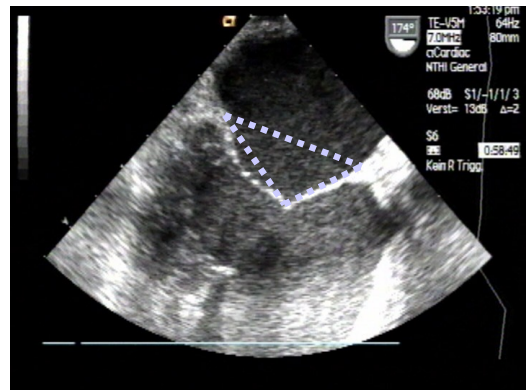


Abb. 4: Charakteristisches Bild bei ischämischer MI mit „tenting“ im TEE

Der Koaptationspunkt der Klappensegel ist somit Richtung Apex verlagert<sup>62</sup> und die Koaptationsfläche beider Segel verringert. Bedingt durch die restriktive Segelbeweglichkeit („leaflet tethering“) zeigt sich häufig ein charakteristischer Knick im anterioren Mitralklappensegel: dieses Phänomen wird als „seagull sign“ bezeichnet (siehe Abb. 5).

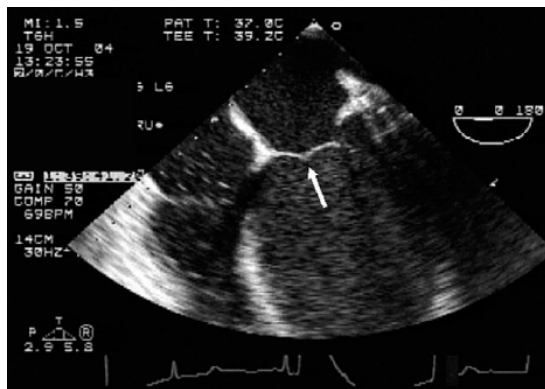


Abb. 5: „seagull-sign“ (Borger et al. ATS)

Dies zeigt anschaulich, warum die alleinige Ringraffung nicht ausreichend ist und eine residuelle MI verbleibt oder es sich erneut eine rezidivierende MI einstellt<sup>50;68</sup>.

Die alleinige Ringraffung ist bei Patienten angezeigt, die eine Mitralklappendysfunktion nach Carpentier Typ I aufweisen. Hierbei ist lediglich der Mitralring dilatiert, es besteht keine restriktive Segelbeweglichkeit<sup>15</sup>.

Bei Carpentier Typ II besteht ein Segelprolaps aufgrund von Elongation oder Ruptur von Chordae oder gar Papillarmuskelabriß (Degeneration, M. Barlow, infektiöse Endokarditis, Marfan-Syndrom). Bei Carpentier Typ III findet sich eine restriktive Segelbeweglichkeit („leaflet tethering“) durch Fusion oder Verdickung von Segel

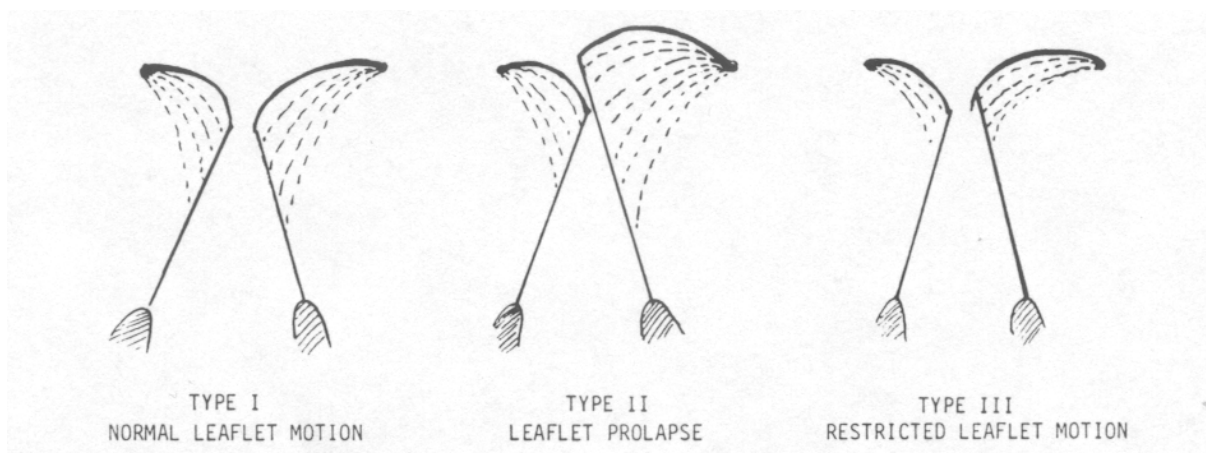


Abb. 6: Klassifikation nach Carpentier et al. (JTCVS 1983)

oder Chordae oder durch Dislokation des posterioren Papillarmuskels bei abgelaufener Ischämie/ Myokardinfarkt (siehe Abb. 6). So ist festzuhalten, dass sich bei der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz häufig eine Kombination aus

Carpentier Typ I (Ringdilatation) und Carpentier Typ IIIb (restriktive Segelbeweglichkeit durch Papillarmuskeldislokation) findet.

Eine Vielzahl von zusätzlichen Rekonstruktionstechniken, welche in der Diskussion ausführlich erläutert werden, sind im Tierversuch entwickelt worden. Sie konnten sich jedoch in der Klinik nicht durchsetzen. Kron<sup>15</sup> berichtete von der University of Virginia in einer klinischen Serie mit geringer Fallzahl ein erfolgreiches Rekonstruktionsverfahren als Zusatz zu einer Ringanuloplastie: diese Technik zielt darauf ab, den dislozierten Papillarmuskel durch eine Naht zur posterioren Kommissur am Mitralling zu verankern (siehe Abb. 7).

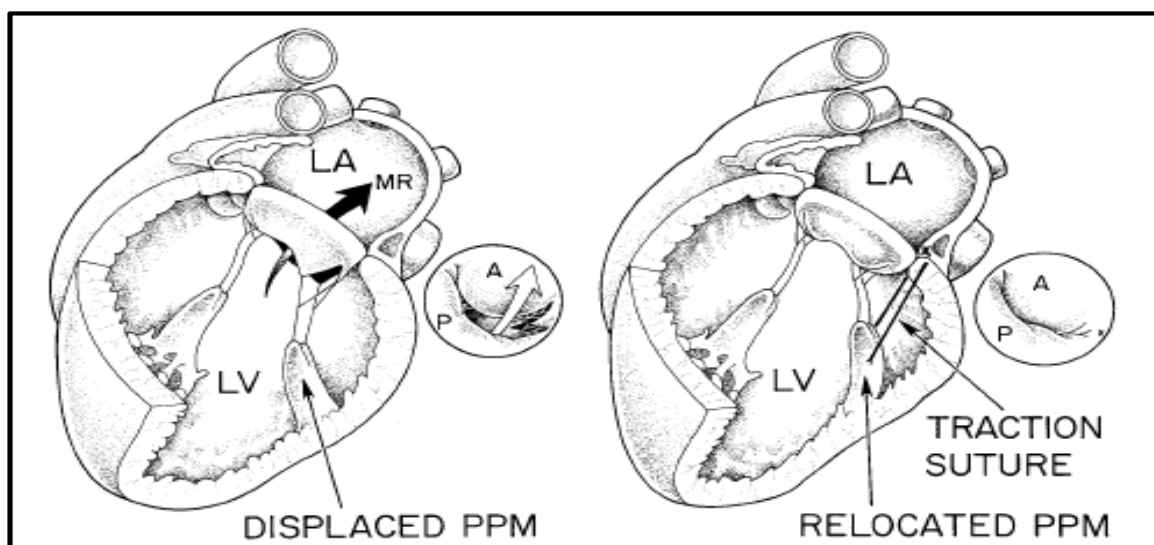


Abb. 7: Rekonstruktionstechnik nach Kron (ATS 2002)

Die Arbeitsgruppe der Stanford University konnte in einem chronischem Schafmodell mit Hinterwandinfarkt demonstrieren<sup>16</sup>, dass eine chronische ischämische Mitralklappeninsuffizienz mit einer Verschiebung des posterioren Papillarmuskels nach lateral assoziiert war. Hierbei war der vergrößerte Abstand zwischen dem Sattelhorn (=Mittelpunkt des fibrösen Ringanteils zwischen Trigonum fibrosum dexter und sinister) und Papillarmuskelspitze der entscheidende Unterschied zwischen Schafen mit und ohne chronisch ischämischer Mitralklappeninsuffizienz.

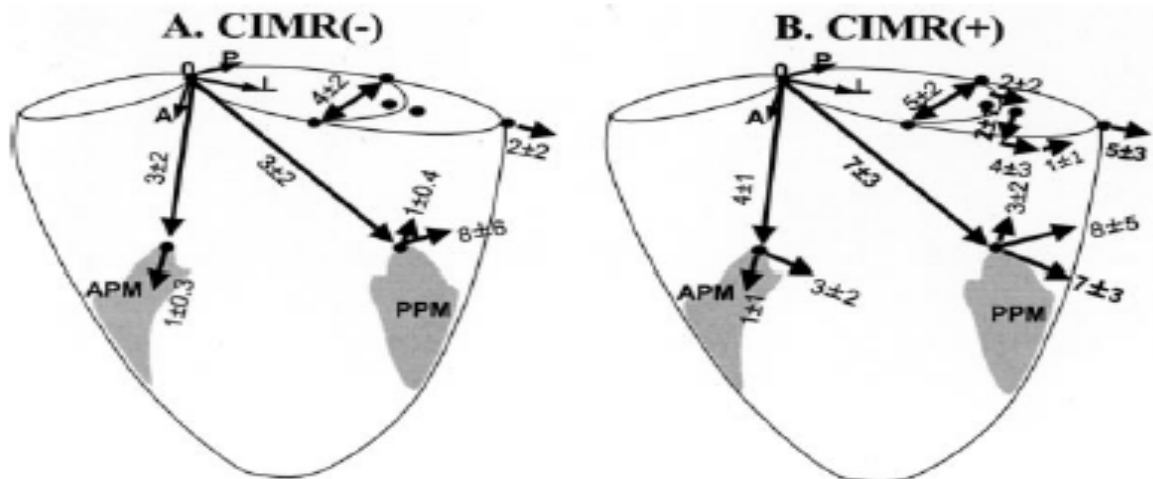


Abb. 8: Geometrische Unterschiede bei Z.n. Hinterwandinfarkt in einem Schafmodell: Links ohne chronisch ischämische MI (CIMR-), rechts mit chronisch ischämischer MI (CIMR+) nach Tibayan et al (CIRC 2003)

Langer et al. konnte, aufbauend auf den Beobachtungen von Kron<sup>15</sup> und Tibayan<sup>16</sup>, im Jahre 2005 an einem chronischen Schafmodell zeigen, dass die optimale Zielrichtung für die Reposition des posterioren Papillarmuskels deutlich von der Richtung abweicht, die Kron 2002 verwendet hat (siehe Abb. 9). Es wurden in dieser experimentellen Studie im Schafmodell röntgendichte Marker epikardial auf dem linken Ventrikel sowie intrakardial um den Mitralring, den Mitralsegeln und den Papillarmuskeln angebracht. Transventrikuläre Nähte werden durch die Spitze des posterioren Papillarmuskels und die Hinterwand des linken Ventrikels nach außen geführt und mit einem Tourniquet versehen. Durch verschiedene Zielpunkte wurde die optimale Richtung zur Reposition des dislozierten Papillarmuskels evaluiert.

Eine reversible Koronarischämie wurde durch die proximale Drosselung der A. circumflexa induziert. Mittels Durchleuchtung am offenen Thorax wurden dann die 3-D-Koordinaten der röntgendichten Marker ermittelt und der Grad der Mitralinsuffizienz durch transösophageale Echokardiographie ermittelt. Mit Hilfe einer Papillarmuskelreposition konnte die aufgetretene akute Mitralklappeninsuffizienz *ohne* eine Form der Ringreduktion reduziert werden. Wichtig hierbei ist, dass die Beweglichkeit des anterioren Mitralsegels nicht durch die STRING-Nähte beeinträchtigt wurde.<sup>17</sup>

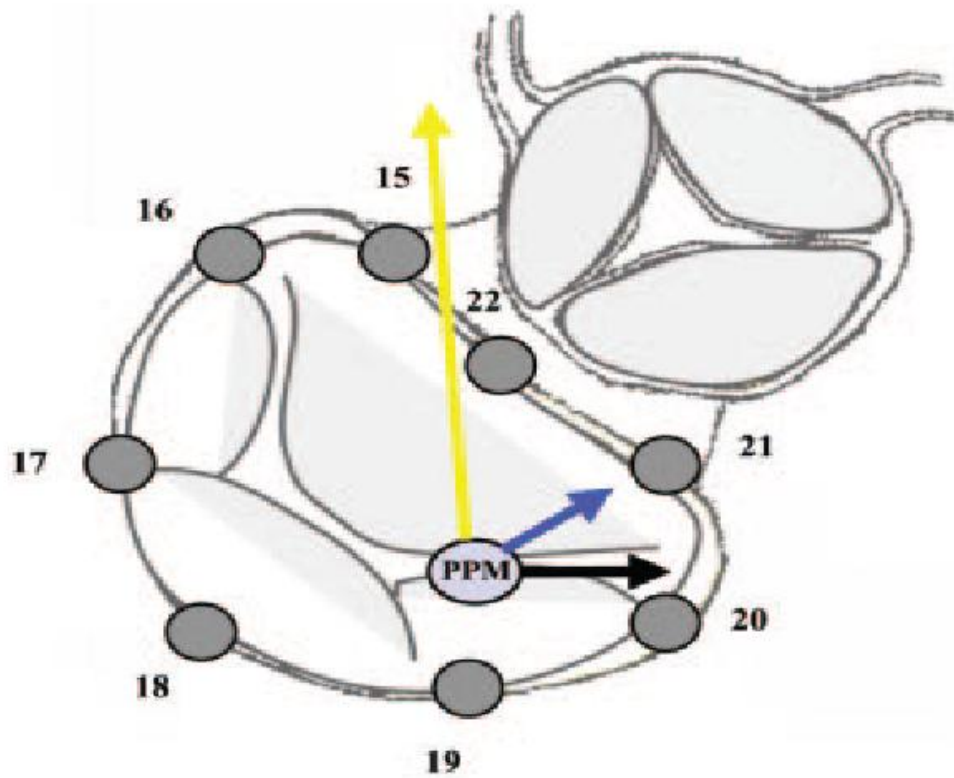


Abb. 9: Schematische Darstellung der verschiedenen Zielrichtungen zur Reposition posterioren Papillarmuskels. Schwarzen Pfeil: Technik nach KRON. Blauer Pfeil: STRING-1. Gelber Pfeil: STRING-2. PPM= posteriorer Papillarmuskel.

## 2.3 Fragestellung

An dem Schafmodell von Langer et al. wurde gezeigt, dass die interne Reposition der posterioren Papillarmuskelspitze in Richtung des Anulus fibrosus dexter eine akute ischämische Mitralklappeninsuffizienz signifikant verbessert<sup>17</sup>. Diese Technik ist als zusätzliche Option zur konventionellen Mitralklappenrekonstruktion anzusehen, quasi als artifizielle Chordae dritter Ordnung, die eine rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz, als Folge fortgeschrittenen linksventrikulären remodelings, verhindern kann.<sup>5</sup> 2005 stand demnach die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus dem Schafmodell auf das menschliche Herz im Raum.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Ergebnisse einer klinischen Follow-up-Studie, bei der eine Studiengruppe (RING+STRING) mit einer Kontrollgruppe (RING) im Hinblick auf

1. das chirurgische Rekonstruktionsergebnis der Mitralklappe (Anteil an rezidivierender Mitralklappeninsuffizienz nach Rekonstruktion, MI >Grad II)
2. die Überlebensrate nach erfolgter Rekonstruktion
3. das „reverse remodeling“ nach Mitralklappenrekonstruktion

im 48 monatigen (bzw. 82 monatigen, RING-Gruppe) Follow-up verglichen wird.

## 3. Methodik

### 3.1 Aufbau der Studie

Als Indikation zur Mitralklappenrekonstruktion galt eine mittlere bis schwere Mitralinsuffizienz ohne strukturellen Schaden oder Mitralklappenprolaps ( $MI \geq 3$ ) in Kombination mit klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz ( $\geq$  NYHA II). Präoperativ wurde mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) die Schwere der vorliegenden Mitralinsuffizienz ermittelt und mit den intraoperativ gewonnenen Daten der transösophagealen Echokardiographie (TEE) abgeglichen. Beide Untersuchungen wurden von den erfahrenen Untersuchern F.L. und H.J.S. durchgeführt. Der entscheidende Parameter war die sogenannte „tenting height“, oder „tenting Höhe“ (entspricht dem endsystolischen Abstand zwischen Klappenebene und Koaptationspunkt der beiden Klappensegel, siehe Abb. 4) von mehr als 10mm, die mit einer restriktiven Segelbeweglichkeit einhergeht und damit ein sehr hohes Risiko für ein Rekonstruktionsversagen darstellt. Bei diesen Patienten wurde zusätzlich zur Implantation eines Ringes die STRING-Technik durchgeführt.

Zwischen 2004 und 2009 wurde an Patienten mit Ringdilatation und schwerer restriktiver Segelbeweglichkeit (Einschlußkriterium: tenting Höhe  $\geq 10$ mm) eine Mitralklappenrekonstruktion aus einer Kombination von Ringimplantation (RING) und transventrikulärer Naht (STRING) durchgeführt. Diese repräsentieren die Studiengruppe (RING+STRING,  $n=30$ , tenting-height  $14,1 \pm 2,3$  mm) dieser Untersuchung. Die Kontrollgruppe besteht aus gematchten Patienten, an denen zwischen 2002 und 2004 eine Mitralklappenrekonstruktion nach dem Standardverfahren (RING) durchgeführt wurde. Sämtliche Patienten dieser Kontrollgruppe wiesen als wesentlichen Zielparameter ebenfalls eine tenting Höhe von  $> 10$ mm auf (RING,  $n=30$ , tenting-height  $13,2 \pm 1,5$  mm). Als Follow-up-Zeitpunkt wurde der 01.04.2009 gesetzt. Hier erfolgte die Datengewinnung mittels Fragebogen und transthorakalem Echokardiogramm durch die Untersucher F.L., T.K. und M.K.

Patienten, bei denen intraoperativ eine linksventrikuläre Aneurysmektomie und Mitralklappenrekonstruktion notwendig war wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit isolierter Ringdilatation oder Ringdilatation und nur geringer Segelrestriktion (tenting-height  $< 10$ mm) aus der Studie ausgeschlossen (2002 bis 2004:  $n=44$ ; 2004 bis 2009:  $n=27$ ).



Hier erfolgte die Standard-Rekonstruktionstechnik.

### **3.1.1 Operationstechnik**

Nach medianer Sternotomie erfolgte der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine über eine aortale und bicavale Kanülierung. Anschliessend wurde eine anterograde Blutkardioplegie herbeigeführt und die Mitralklappe via transseptalem Zugang dargestellt. An allen Patienten wurde die Standard-Mitralklappenrekonstruktion mittels Implantation eines partiellen Ringes durchgeführt (Cosgrove-Edwards annuloplasty system, Edwards LifeSciences; SJM Tailor flexible band, St. Jude Medical). Ziel der Mitralklappenrekonstruktion war eine nur moderate Verkleinerung des Mitralringes von maximal 1 bis 2 Größen kleiner des gemessenen, individuellen intertrigonalen Durchmessers. In dieser Studie reichen die Ringgrößen von 27mm bis 32mm.

Nach abgeschlossener Mitralklappenrekonstruktion wurde bei Patienten der Studiengruppe (RING+STRING) mit einer horizontalen Aortotomie fortgefahren. Zur Darstellung des anterioren Mitralsegels (AML) und der beiden Papillarmuskel (PM) erfolgte anschließend die Retraktion der rechten koronaren Taschenklappe mittels Retraktor. Die Spitze des posterioren Papillarmuskels wurde mit einer doppelt-verstärkten teflonarmierten 3-0 Polytetrafluoroethylen (PTFE)-Naht (STRING) durchstochen und wieder aus der linken Ventrikelhöhle am aorto-mitralen Übergang unterhalb der Kommissur zwischen nonkoronarer und linker koronarer Taschenklappe unter Sicht herausgeführt (siehe Abb. 10 und 11).

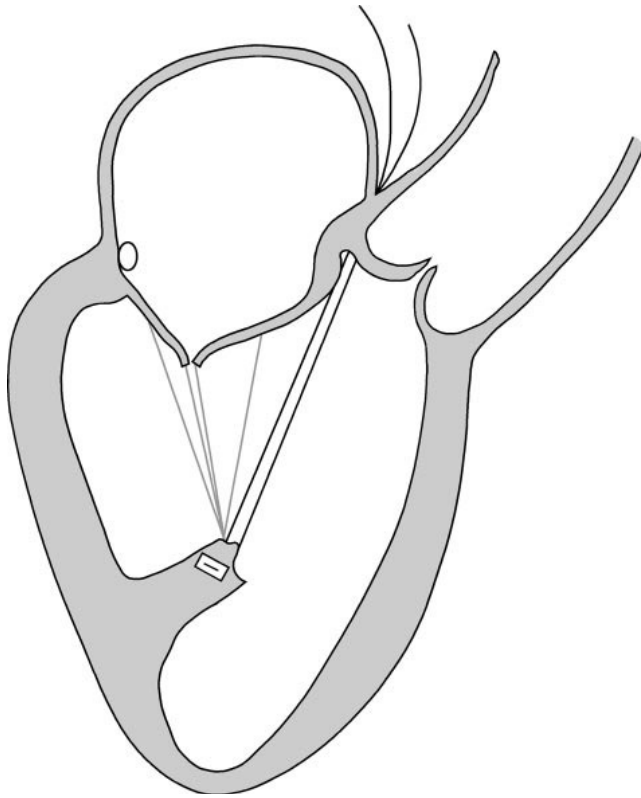


Abb. 10: Schematische Darstellung der STRING-Technik.

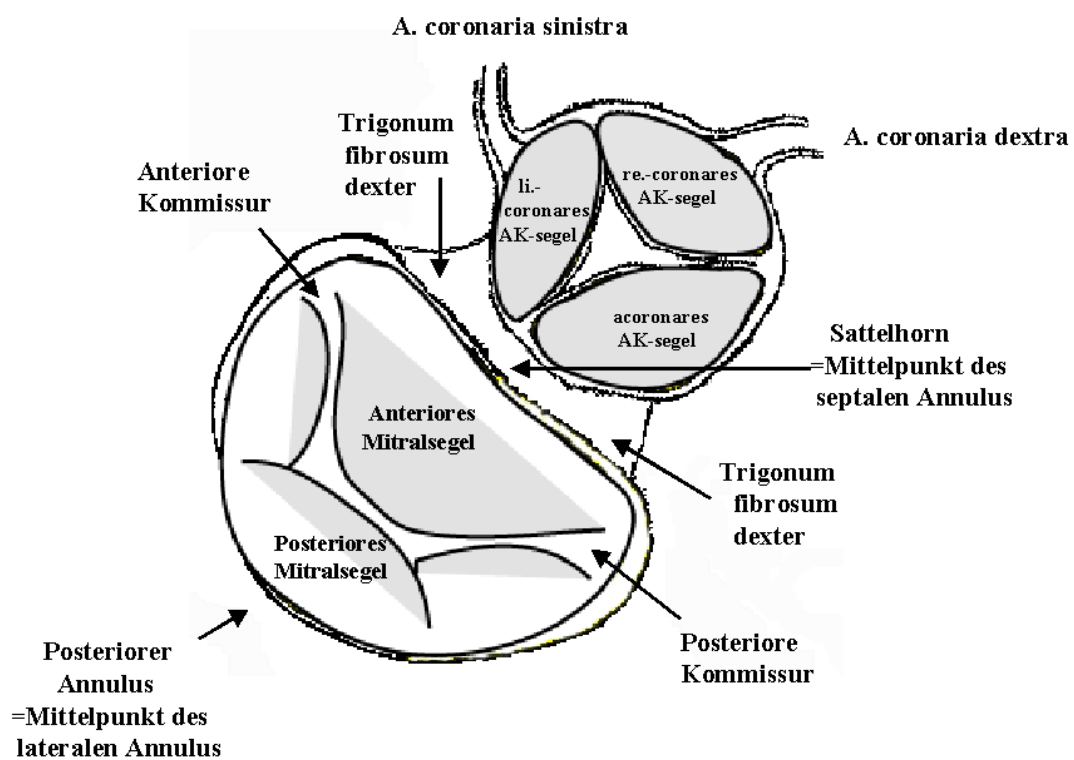


Abb. 11: Chirurgische Anatomie der Mitralklappe

Bei doppelköpfig angelegtem posterioren Papillarmuskel wurde die Naht im medialen Teil verankert.

Anschließend wurde während der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation die Naht unter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle am gefüllten, schlagenden Herzen geknüpft. Dabei konnte die exakte Klappenmorphologie im 2D-Modus kontrolliert und je nach Zugspannung der Naht variiert werden, bis der bestmögliche physiologische Zustand des anterioren Mitralsegels erreicht und der Koaptationspunkt beider Klappensegel so nah wie möglich an die Klappenebene herangeführt wurde (siehe Abb. 12). Eine Überkorrektur mit resultierendem Segelprolaps und konsekutiver Mitralklappeninsuffizienz wurde durch Beobachten der Klappenmorphologie und –funktion vermieden.



Abb. 12: Intraoperative TEE-Kontrolle nach Mitralklappenrekonstruktion und Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses. Transventrikuläre Naht (STRING) in situ, normale Klappenmorphologie wiederhergestellt.

Abschließend wurde der Grad der verbliebenen Restinsuffizienz verifiziert (siehe Abb. 13, A-C).

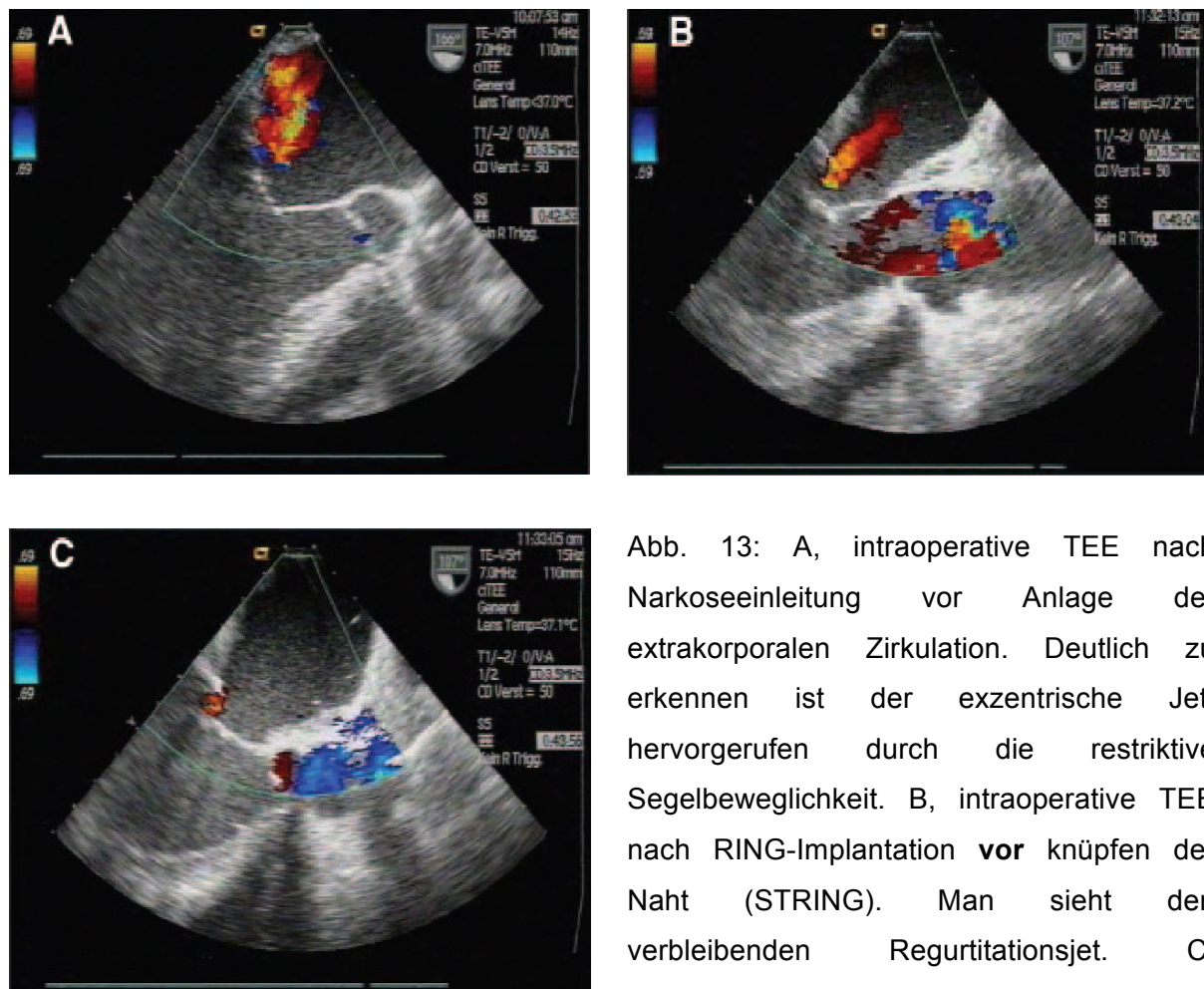


Abb. 13: A, intraoperative TEE nach Narkoseeinleitung vor Anlage der extrakorporalen Zirkulation. Deutlich zu erkennen ist der exzentrische Jet, hervorgerufen durch die restriktive Segelbeweglichkeit. B, intraoperative TEE nach RING-Implantation **vor** knüpfen der Naht (STRING). Man sieht den verbleibenden Regurgitationsjet. C, intraoperative TEE nach RING-Implantation und knüpfen der Naht (STRING). Normale Klappenmorphologie mit minimaler Restinsuffizienz.

### 3.2 Datenerhebung

Die intraoperative echokardiographische Untersuchung von Patienten der Studiengruppe (RING +STRING) wurde von den Untersuchern F.L. und H.J.S. durchgeführt und befundet. Als Gerät diente das Siemens Acuson Sequoia 512 (Siemens AG). Grundsätzlich wurde die Ausgangssituation der Klappenmorphologie und Funktion direkt vor der chirurgischen Intervention beurteilt und anschließend nach dem chirurgischen Eingriff. Alle Messungen erfolgten dann in der mittleren ösophagealen langen Achse in 140 bis 150°-Ansicht.

Folgende Parameter wurden gemessen:

- „*Tenting-Höhe*“ (entspricht dem endsystolischen Abstand zwischen Klappenebene und Koaptationspunkt der beiden Klappensegel, siehe Abb. 4),
- „*Tenting-Fläche*“ (entspricht der dreieckigen Fläche, die durch die Klappenebene und dem Koaptationspunkt beider Klappensegel gebildet wird, siehe Abb. 4.)
- Abstand zwischen der Spitze des posterioren Papillarmuskels und dem aorto-mitralen Übergang
- Grad der Mitralinsuffizienz

Die Messung erfolgte jeweils in drei verschiedenen Herzzyklen, wobei anschliessend ein Durchschnittswert gebildet wurde.

Die postoperativen bzw. follow-up Daten beider Gruppen, Studiengruppe (RING+STRING) und Kontrollgruppe (RING), wurden mit einem Siemens Sequoia 512 und einem GE Vivid i (GE Healthcare) durch den Untersucher F.L. erhoben.

In wenigen Fällen stammten diese Daten von niedergelassenen Kardiologen, die die jeweiligen Patienten ambulant betreuen. Hier waren vor allem die Variablen

- Grad der Mitralinsuffizienz und
- der linksventrikuläre Durchmesser, enddiastolisch und endsystolisch

von Interesse. Der Grad der Mitralinsuffizienz wurde eingeteilt in keine (0), leicht (I), mittel (II), mittelschwer (III) und schwer (IV), je nach Form und Farbe des Regurgitationsjets im Verhältnis zum linken Vorhof.

### **3.3 Statistische Analyse**

Stetige Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung wiedergegeben, Ordinaldaten als Medianwert  $\pm$  Streuung. Die statistische Analyse (SigmaStat 2.0, Jandel Scientific) vergleicht einerseits die Studiengruppe (RING+STRING) mit der Kontrollgruppe (RING) (stetige Variablen: t-Test, Ordinaldaten: Mann-Whitney-U-Test, Kategorialdaten: Fisher's exact test) sowie präoperative Daten versus postoperative Daten (stetige Variablen: t-Test für zwei verbundene Stichproben, Ordinaldaten: Wilcoxon Rangsummentest) andererseits.

Die Kaplan-Meier-Kurven Überlebenszeit und Rezidivfreiheit Mitralinsuffizienz >II wurden mittels Standard-Software erstellt (Graphpad Prism) und mit Log-Rang-Test verglichen.

## 4. Ergebnisse

Die präoperativen Kenndaten der Studiengruppe (RING+STRING), n=30, und die der Kontrollgruppe (RING), n=30, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die operativen Kenndaten beider Gruppen zeigt Tabelle 2. Die Krankenhaussterblichkeit war in beiden Gruppen gleich hoch. Zwei Patienten der Studiengruppe (RING+STRING), die an chronischem Niereninsuffizienz und pAVK litten, verstarben an nonokklusiver Mesenterialischämie. Vier Patienten der Kontrollgruppe (RING) verstarben an einem Multiorganversagen/Sepsis.

### 4.1 Präoperative Daten

**Tabelle 1: Präoperative Daten**

Kenngroße	RING+STRING (n=30)	RING (n=30)	p
Alter (Jahre)	68±11	70±6	0,51
Geschlecht (m/w)	19/11	20/10	1,00
KOF (m <sup>2</sup> )	1,9±0,3	1,9±0,2	0,64
EF (%)	37±14	41±15	0,31
MPAP (mmHg)	34±9	31±13	0,23
HT	63%	80%	0,25
DM	37%	53%	0,30
COPD	53%	57%	1,00
pAVK	33%	37%	1,00
Stroke	27%	20%	0,73
chron. NI	27%	57%	0,30
VHF	33%	40%	0,78
Urgent surgery	20%	27%	0,73

Legende: KOF= Körperoberfläche in m<sup>2</sup>, EF= Ejektionsfraktion in %, MPAP= mittlerer pulmonal-arterieller Druck in mmHg, HT= Hypertonie, DM= Diabetes mellitus, COPD= chronic obstructive pulmonary disease, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, Stroke= Apoplex, chron. NI= chronische Niereninsuffizienz, VHF= Vorhofflimmern, Urgent surgery= Operation innerhalb <48 Stunden nach Ereigniseintritt.

\*p <0,05 (Studiengruppe (RING+STRING) vs. Kontrollgruppe (RING))

Die beiden Gruppen, Studiengruppe (RING+STRING) und Kontrollgruppe (RING), wurden anhand verschiedener oben aufgelisteter Merkmale und präoperativen Eigenschaften gematcht.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag in der Studiengruppe (RING+STRING) bei  $68 \pm 11$  Jahren, das der Patienten der Kontrollgruppe (RING) bei  $70 \pm 6$  Jahren. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen annähernd gleich: männlich/weiblich 19/11 in der RING+STRING-Gruppe, 20/10 in der RING-Gruppe.

Die Körperoberfläche ( $m^2$ ) betrug in beiden Gruppen  $1,9 m^2$  ( $1,9 \pm 0,3$  vs.  $1,9 \pm 0,2$ ). In der Studiengruppe betrug die mittlere EF  $37 \pm 14\%$ , in der Kontrollgruppe lag sie mit  $41 \pm 15\%$  etwas höher. Der aus präoperativen Herzkatheteruntersuchungen gewonnene mittlere pulmonalarterielle Druck war präoperativ in beiden Gruppen deutlich erhöht (MPAP (mmHg) Studiengruppe (RING+STRING):  $34 \pm 9$ , MPAP (mmHg) Kontrollgruppe (RING):  $31 \pm 13$ ). 63% der Patienten der Gruppe RING+STRING hatten eine arterielle Hypertonie- in der Gruppe RING waren dies sogar 80%. An Diabetes mellitus litten 37% der Studiengruppe (RING+STRING), dagegen 53% der Kontrollgruppe (RING). Annähernd gleich häufig verteilt zeigten sich die Fälle mit bekannter COPD, pAVK und stattgefundenem Schlaganfall in beiden Gruppen (COPD 53% vs. 57%, 33% vs. 37% und 27% vs. 20%).

Der Anteil an Patienten mit bekannter chronischer Niereninsuffizienz war in der Kontrollgruppe (RING) mit 57% deutlich höher als in der Studiengruppe (RING+STRING) mit 27%. Bei 33% der Patienten der Studiengruppe (RING+STRING) war chronisches Vorhofflimmern bekannt; in der Kontrollgruppe (RING) zu 40%. In beiden Gruppen war sogenanntes „urgent surgery“ zu 20% bzw. 27% der Fälle notwendig, d.h. eine chirurgische Intervention innerhalb der ersten 48 Stunden nach stationärer Aufnahme bzw. Diagnosestellung.



## 4.2 Operative Daten

**Tabelle 2: Operative Daten**

Kenngröße	RING+STRING (n=30)	RING (n=30)	<i>p</i>
CPB Zeit, min	106±27	103±34	0,45
X-clamp Zeit, min	68±26	63±19	0,50
Ring, im Mittel (Spanne)	29 (27 bis 32)	30 (27 bis 32)	0,14
27 mm	7%	3%	
28 mm	27%	20%	
29 mm	30%	3%	
30 mm	20%	67%	
31 mm	13%	0%	
32 mm	3%	7%	
Bypässe, Anzahl	2,9±1,1	2,5±0,7	0,11
Vorhofablation (LA)	27%	23%	1,00
Reoperation	13%	23%	0,51
Aufenthaltsdauer Intensivstation, Stunden	48 (4 bis 864)	45 (12 bis 694)	0,89
Kontrollierte Beatmung, Stunden	23 (2 bis 600)	17 (8 bis 694)	0,80
IABP	13%	16%	1,00
Low-output-Syndrom	37%	30%	0,79
Stroke	0%	0%	1,00
Operative Sterblichkeit	7%	13%	0,67

Legende: CPB Zeit: cardiopulmonary bypass, Zeit an extrakorporaler Zirkulation; X-clamp Zeit: Aortenklammzeit; Vorhofablation (LA): Vorhofablation linker Vorhof; Reoperation: Wiedereingriff/Rezidivoperation; IABP: intraaortale Ballonpumpe; Low-output-Syndrom: Pumpversagen, Kardiogener Schock; Stroke: Apoplex.

\**p* <0,05 (Studiengruppe (RING+STRING) vs. Kontrollgruppe (RING))

Die Zeit für die extrakorporale Zirkulation war in beiden Gruppen, Studiengruppe (RING+STRING) und Kontrollgruppe (RING), fast gleich lang: 106±27 Minuten versus 103±34 Minuten. Auch die myokardiale Ischämiezeit durch Klemmung der Aorta ascendens war annähernd gleich: 68±26 Minuten (RING+STRING) versus 63±19 Minuten (RING). Die Größe der implantierten partiellen Cosgrove-Ringe lag in der RING+STRING-Gruppe im Median bei 29mm (27 bis 32) und in der RING-Gruppe bei 30mm (27 bis 32). Es wurde in beiden Gruppen nur moderat

„undersized“; die prozentuale Verteilung der einzelnen Zwischengrößen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

In beiden Gruppen wurde annähernd die gleiche Anzahl an Bypässen benötigt: in der Studiengruppe (RING+STRING) im Schnitt  $2,9 \pm 1,1$  und in der Kontrollgruppe (RING)  $2,5 \pm 0,7$  und es wurde fast gleich häufig eine Vorhofablation wegen chronischem Vorhofflimmern notwendig (27% versus 23%). 23% der Patienten der RING-Gruppe waren voroperiert, jedoch nur 13% der RING+STRING-Patienten. Die jeweilige Verweildauer nach dem chirurgischen Eingriff auf der Intensivstation sowie die notwendige Dauer der kontrollierten Beatmung waren in beiden Gruppen ähnlich:

Im Mittel 48 Stunden (4 bis 864) Intensivstation versus 45 Stunden (12 bis 694) in der RING-Gruppe. Patienten der Studiengruppe (RING+STRING) wurden im Durchschnitt 23 Stunden (2 bis 600) kontrolliert beatmet, die der Kontrollgruppe (RING) 17 Stunden (8 bis 694). Die Notwendigkeit der Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe ergab sich in beiden Gruppen zur fast gleich Häufigkeit (13% versus 16%). Ein low-output-Syndrom wurde bei 37% der RING+STRING-Patienten und 30% der RING-Gruppe gesehen. Intraoperative Apoplexie wurde in keiner der beiden Gruppen registriert. Die operative Sterblichkeit war in der Kontrollgruppe (RING) doppelt so hoch (13%) wie in der Studiengruppe (RING+STRING) (7%).

### 4.3 Intraoperative Echo-Daten

Die ischämische Mitralklappeninsuffizienz konnte sowohl in der Studiengruppe (RING+STRING) als auch in der Kontrollgruppe (RING) verbessert werden:

**Tabelle 3: Studiengruppe (RING+STRING) Mitralinsuffizienz präoperativ vs. postoperativ**

Mitralinsuffizienz (Grad)	RING+STRING präoperativ	RING+STRING postoperativ
0	0%	53%
0-I	0%	20%
I	0%	23%
I-II	0%	3%
II	0%	0%
II-III	0%	0%
III	70%	0%
III-IV	7%	0%
IV	23%	0%
Mittelwert	III	0

Dargestellt sind in Tabelle 3 die präoperativen Echo-Daten der Studiengruppe (RING+STRING) im Vergleich zu den postoperativen Ergebnissen. Mehr als zwei Drittel der Patienten wiesen eine Mitralinsuffizienz Grad III und sogar fast ein Viertel eine MI IV. Grades auf. Der errechnete Mittelwert liegt präoperativ bei einer Mitralklappeninsuffizienz Grad III.

Sofort postoperativ, das heißt nach Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation nach knüpfen der STRING-Naht konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten keine Mitralinsuffizienz mehr nachgewiesen werden (Grad 0), bei ein Fünftel nur eine sehr leichte von Grad 0-I und knapp ein Viertel wiesen eine MI I. Grades auf. Bei nur 3% der Patienten konnte eine Mitralklappeninsuffizienz Grad I-II gefunden werden. Insgesamt lag hier der errechnete Mittelwert postoperativ bei 0 (MI Grad 0).

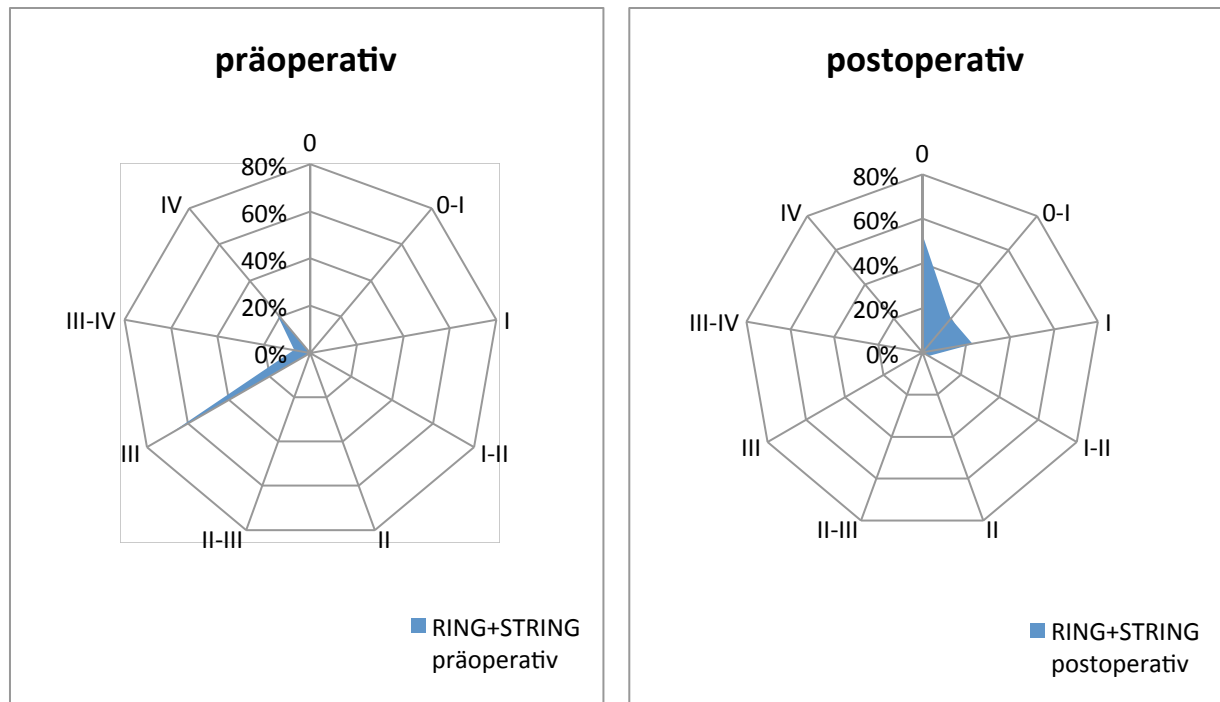


Abb. 14: RING+STRING-Gruppe Mitralinsuffizienz präoperativ vs. postoperativ

Das Verfahren RING+STRING konnte die mittlere „tenting-Höhe“ von  $14 \pm 2$  mm auf  $6 \pm 1$  mm senken und gleichzeitig die „tenting-Fläche“ von  $3,9 \pm 0,9$  cm<sup>2</sup> auf  $1,0 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> verkleinern.

**Tabelle 4: Kontrollgruppe (RING) Mitralinsuffizienz präoperativ vs. postoperativ**

Mitralinsuffizienz (Grad)	RING präoperativ	RING postoperativ
0	0%	67%
0-I	0%	23%
I	0%	7%
I-II	0%	3%
II	0%	0%
II-III	0%	0%
III	63%	0%
III-IV	17%	0%
IV	20%	0%
Mittelwert	III	0

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der präoperativ und postoperativ durchgeführten Echokardiographie der Kontrollgruppe (RING): Rund zwei Drittel der Patienten hatten

präoperativ eine Mitralklappeninsuffizienz III. Grades und ein weiteres Drittel eine MI III-IV. und IV. Grades. Der Mittelwert lag hier, wie bei der Studiengruppe (RING+STRING), bei einer Mitralklappeninsuffizienz III. Grades.

Die postoperative Kontrolle ergab keine Mitralklappeninsuffizienz bei circa zwei Drittel der Fälle (Grad 0), 23% MI von 0-I. Grades, 7% eine MI I. Grades und 3% eine MI Grad I-II. Der Durchschnitt lag auch hier bei Mitralklappeninsuffizienz Grad 0.

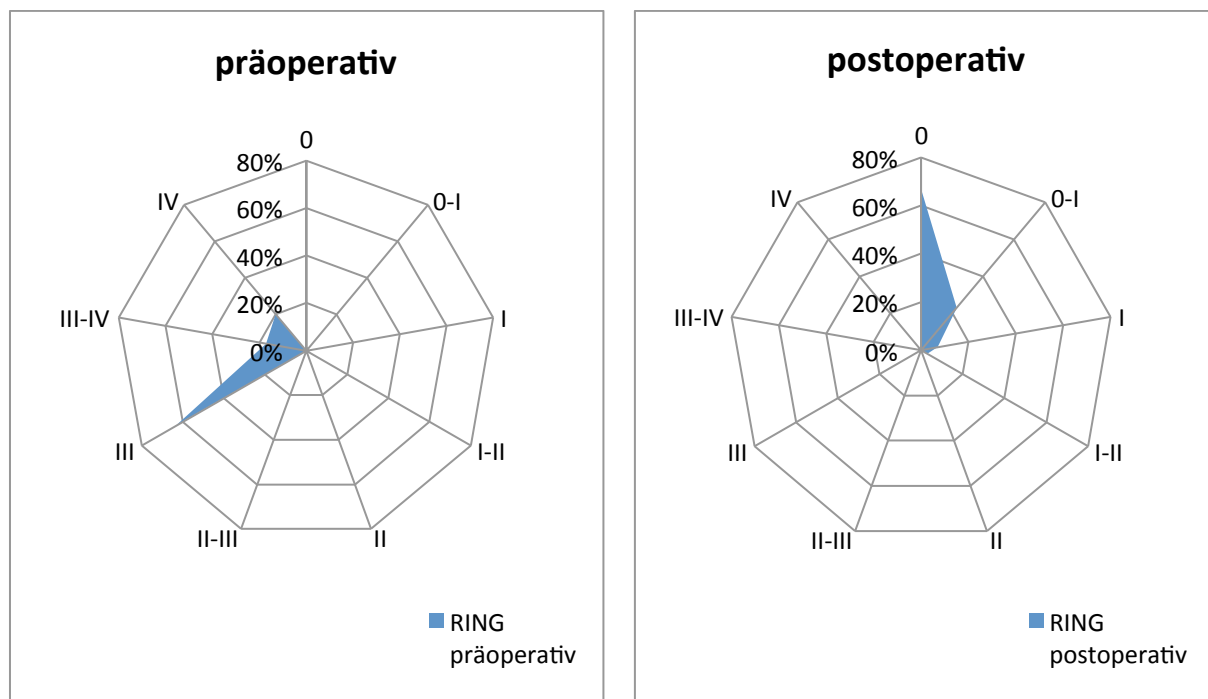
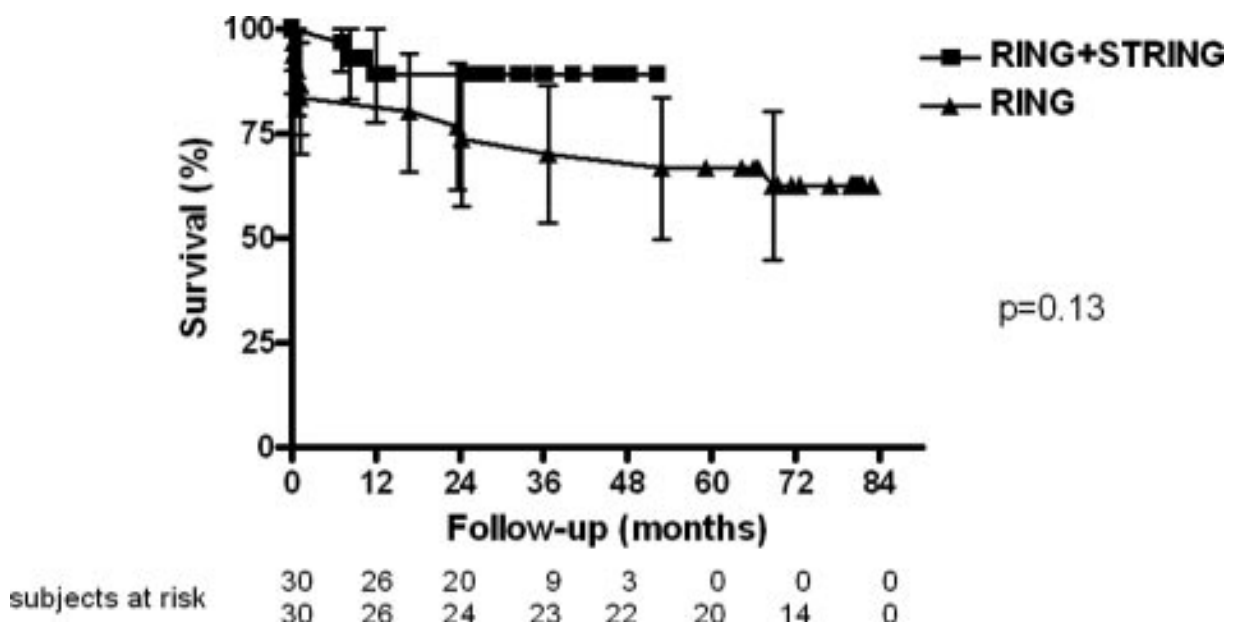


Abb. 15: RING-Gruppe Mitralsuffizienz präoperativ vs. postoperativ

Bei der historischen Kontrollgruppe wurde nur retrospektiv die präoperative tenting-Höhe ermittelt. Postoperative Messungen liegen jedoch nicht vor.

#### 4.4 Follow-up Daten

Drei Patienten der Studiengruppe (RING+STRING) verstarben (Lungenkrebs n=1, Plötzlicher Herztod n=2) innerhalb eines mittelfristigen Follow-ups bei zu Lebzeiten stabiler Klappenfunktion (siehe Graph 1), wohingegen sechs Patienten der Kontrollgruppe (RING) während des Follow-ups (Apoplex n=2, Pankreatitis n=1, Pneumonie n=1, Plötzlicher Herztod n=2) starben. Der mittlere Follow-up Zeitraum betrug in der RING+STRING-Gruppe 26 Monate (kürzester: 5 Monate, längster: 48 Monate) und 69 Monate in der Kontrollgruppe (RING) (kürzester Zeitraum 23 Monate, längster Zeitraum 82 Monate). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 89% in der Studiengruppe (RING+STRING) und bei 73% in der Kontrollgruppe (RING) ( $p=0,13$ ).



Graph 1: Überlebenskurve (Kaplan-Meier-Kurve mit 95%-Konfidenzintervall als Fehlerbalken)

Bei einem Patienten der RING+STRING-Gruppe wurde 21 Monate nach der Operation eine Reoperation notwendig, da eine strukturelle Mitralinsuffizienz durch einen A1-Prolaps auftrat. Intraoperativ zeigte sich die geknüpft String-Naht intakt; die Mitralinsuffizienz wurde durch eine Elongation einer Chorda 1. Ordnung hervorgerufen. Die Korrektur erfolgte mittels 5-0 PTFE-Naht. Demnach betrug in dieser Gruppe die Rate an Rezidivoperationen für die Indikation *funktionelle*

Mitralklappeninsuffizienz 0%, die allgemeine Rezidivoperationsrate wegen Mitralklappeninsuffizienz im zwei Jahres Follow-up jedoch 6%.

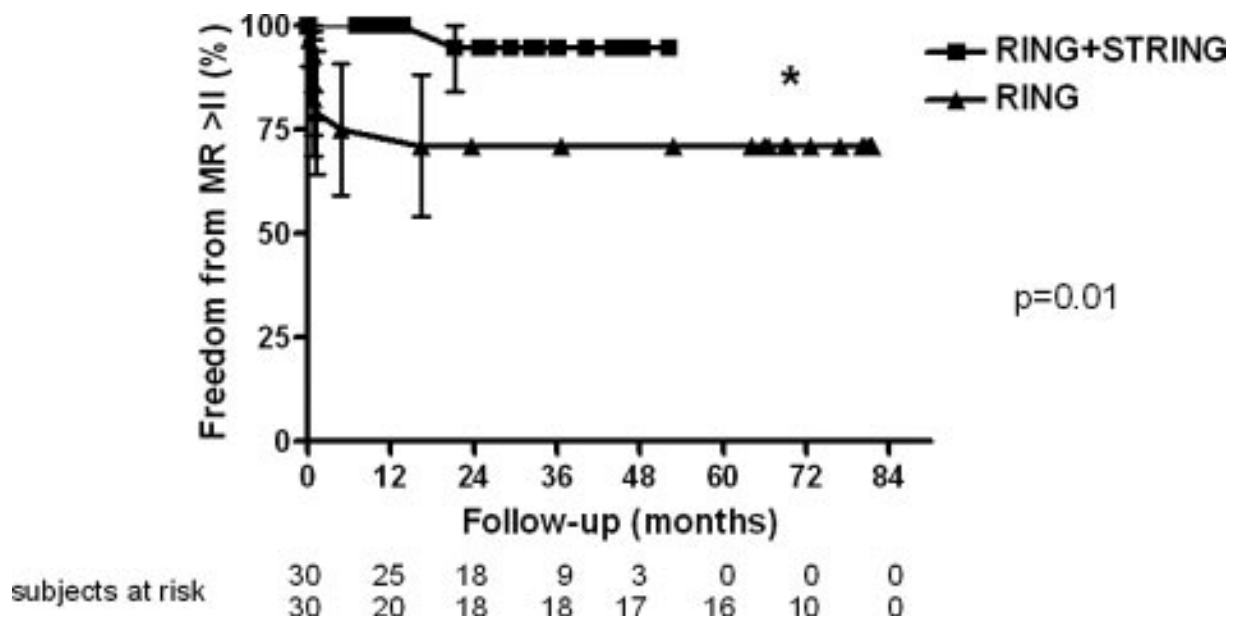
In der Kontrollgruppe (RING) musste bei zwei Patienten ein biologischer Klappenersatz wegen *funktioneller* Mitralklappeninsuffizienz durchgeführt werden (5 und 16 Monate nach dem ersten chirurgischen Eingriff), wobei einer der beiden Patienten 16 Tage nach dem Klappenersatz an einer Sepsis verstarb. Insgesamt betrug die Häufigkeit für Rezidivoperationen mit der Indikation funktionelle Mitralklappeninsuffizienz im zwei Jahres Follow-up in dieser Gruppe (RING) 9%.

#### 4.5 Postoperative echokardiographische Daten

Als wichtiger Erfolgsparameter der Rekonstruktionsmethode RING+STRING steht die Rezidivfreiheit für ischämische Mitralklappeninsuffizienz im Follow-up:

So kann allgemein gesagt werden, dass in der Studiengruppe (RING+STRING) der Grad der Mitralinsuffizienz über den gesamten Follow-up-Zeitraum stabil blieb, wobei lediglich ein Patient einer Rezidivoperation wegen A1-Prolaps (MI >II) unterzogen werden musste.

Die folgende Grafik vergleicht zwischen dem prozentualen Anteil der Patienten mit Freiheit von Rezidiv-Mitralklappeninsuffizienz > **Grad II** beider Gruppen, Studiengruppe (RING+STRING) und Kontrollgruppe (RING), im gesamten Follow-up von 84 Monaten (siehe Graph 2).



Graph 2: Freiheit von Rezidiv-MI > Grad II über den gesamten Follow-up-Zeitraum beider Gruppen.

Stichtag des Follow-ups war der 01.04.2009; folgende Untersuchungsergebnisse wurden bei der letzten Nachuntersuchung erhoben (siehe Tabelle 5):

**Tabelle 5: Postoperative Echo-Daten**

Mitralinsuffizienz (Grad)	RING+STRING	RING
0	4%	4%
0-I	25%	11%
I	25%	38%
I-II	32%	11%
II	11%	8%
II-III	0%	8%
III	0%	11%
III-IV	4%	8%
IV	0%	0%
Mittelwert	I	I



Die in der Nachuntersuchung gewonnenen Daten wurden mittels transthorakalem Echokardiogramm ermittelt. Tabelle 5 zeigt die Grade der Mitralklappeninsuffizienz im Follow-up-Zeitraum.

Keine Mitralklappeninsuffizienz (Grad 0) konnte lediglich bei 4% der Patienten beider Gruppen gefunden werden, wobei ein Viertel der Patienten der Studiengruppe (RING+STRING) eine minimale Restinsuffizienz Grad 0-I zeigten; im Vergleich waren dies in der Kontrollgruppe (RING) 11%.

Ein weiteres Viertel der RING+STRING-Gruppe zeigte eine MI I. Grades, wobei mehr als ein Drittel der Kontrollgruppe (RING) (38%) diesen Grad der Mitralklappeninsuffizienz aufwies. Eine leichte Mitralklappeninsuffizienz von Grad I-II konnte bei 32% der RING+STRING-Patienten postoperativ gefunden werden (Kontrollgruppe (RING): 11%); 11% der RING+STRING-Patienten eine zweitgradige MI (Kontrollgruppe (RING): 8%). Nur 4% der Studiengruppe (RING+STRING) wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz III.-IV. Grades auf; halb so wenig wie in der Kontrollgruppe (RING) (8%).

Insgesamt kann aus diesen Daten gefolgert werden, dass zwar der Median der verbliebenen Mitralklappeninsuffizienz im Follow-up in beiden Gruppen gleich ist (MI Grad I), es jedoch in der Studiengruppe (RING+STRING) zu fast keinen rezidivierenden Mitralklappeninsuffizienzen >Grad II gekommen ist. Im Gegensatz hierzu zeigen mehr als ein Viertel (27%) der Kontrollgruppe (RING) eine rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz nach erfolgter Rekonstruktion.

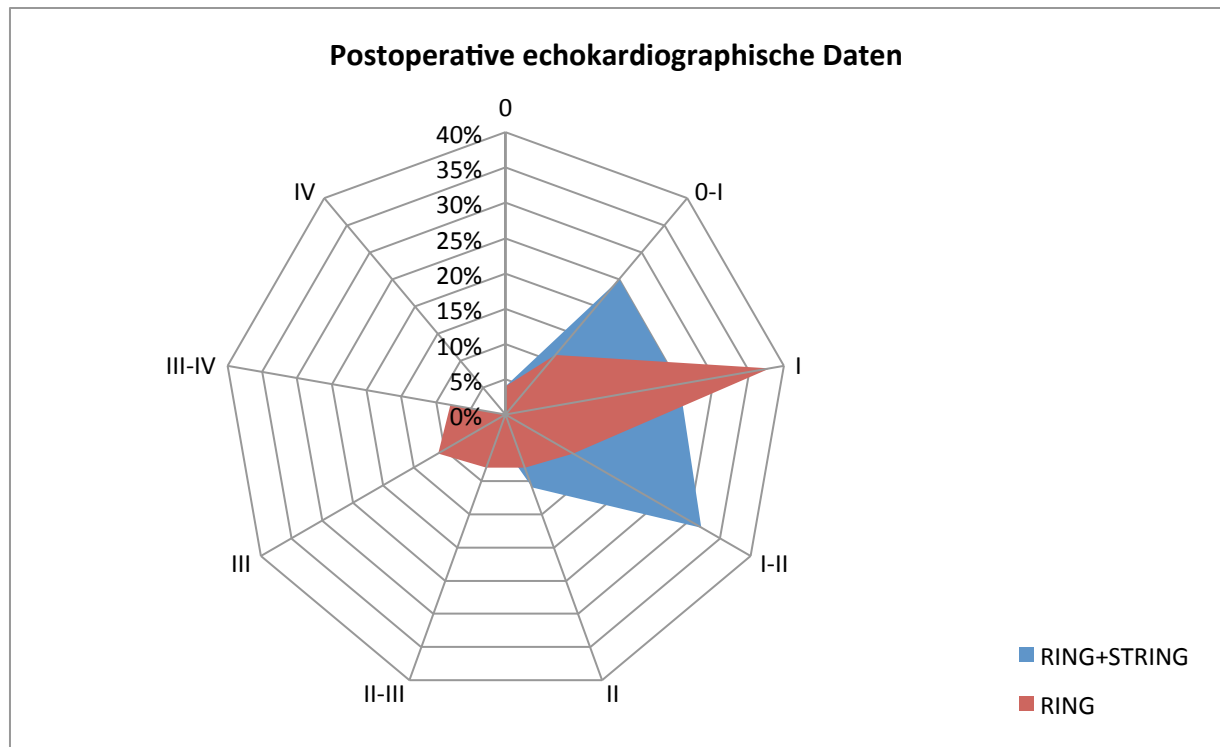


Abb. 16: RING+STRING versus RING. Postoperative Echo-Daten.

In der Kontrollgruppe (RING) wurde bereits in den ersten 2 bis 4 Wochen nach erfolgter Mitralklappenrekonstruktion bei sechs Patienten eine rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz **>Grad II** beobachtet.

Die Druckgradienten über der Mitralklappe verhielten sich in beiden Gruppen annähernd gleich: Studiengruppe (RING+STRING):  $3,2 \pm 0,4$  mmHg vs. Kontrollgruppe (RING):  $3,4 \pm 0,6$  mmHg,  $p=0,86$ .

„Reverse remodeling“ konnte ausschließlich in der Studiengruppe (RING+STRING) beobachtet werden: Der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser verringerte sich von  $61,7 \pm 7,2$  mm auf  $54,8 \pm 9,2$  mm,  $P < 0,001$ , der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser von  $48,5 \pm 8,5$  mm auf  $42,7 \pm 7,8$  mm,  $p < 0,002$ . Die gemessenen enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Durchmesser der Kontrollgruppe (RING) blieben annähernd gleich (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Echokardiographische Messungen im Follow-up**

Kenngroße	RING+STRING (n=30)	RING (n=30)	<i>p</i>
präop. LVEDD, mm	61,7±7,2	60,4±7,8	0,34
präop. LVEDDI, mm	32,9±4,7	32,8±4,5	0,71
präop. LVESD, mm	48,5±8,5	47,8±9,6	0,58
präop. LVESDI, mm	26,4±5,9	25,9±5,1	0,54
postop. LVEDD, mm	54,8±9,2§	58,9±7,5	0,07
postop. LVEDDI, mm	29,1±3,9§	31,6±5,0	0,06
postop. LVESD, mm	42,7±7,8§	48,3±9,5	0,07
postop. LVESDI, mm	23,1±3,5§	25,7±5,6	0,09

LVEDD = linksventrikulärer, enddiastolischer Durchmesser; LVEDDI = links-ventrikulärer, enddiastolischer Durchmesser-Index; LVESD = linksventrikulärer, endsystolischer Durchmesser; LVESDI = linksventrikulärer, endsystolischer Durchmesser-Index.

\**P* <0,05 (Studiengruppe (RING+STRING) vs. Kontrollgruppe (RING)); §*p* <0,05 (präop. vs. postop.)

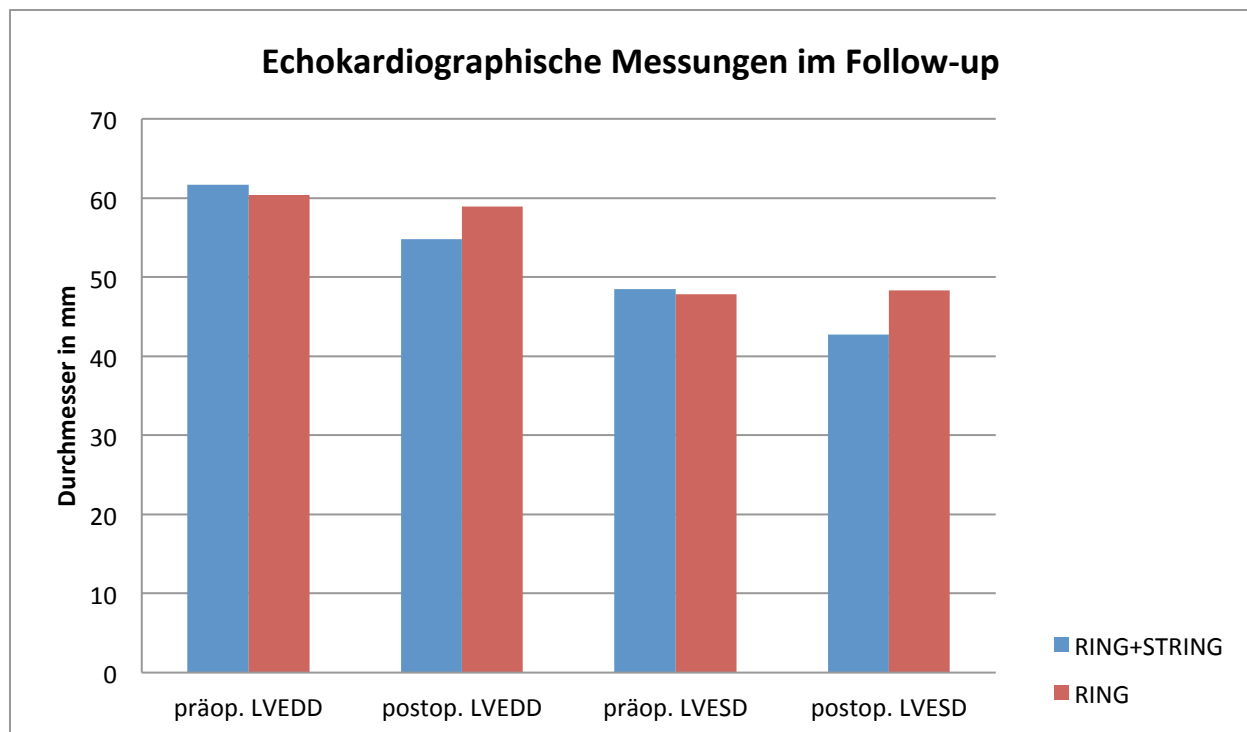


Abb. 17: RING+STRING versus RING. LVEDD = linksventrikulärer, enddiastolischer Durchmesser; LVESD = linksventrikulärer, endsystolischer Durchmesser. Prä- und postoperativer Vergleich.

## 5. Diskussion

### 5.1 Klinischer Hintergrund

#### 5.1.1 Ätiologie

Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz umfasst eine Vielzahl verschiedener kausaler Faktoren wie bestimmte Bindegewebserkrankungen, zum Beispiel das Marfan-Syndrom, Morbus Barlow, rheumatische oder infektiöse Endokarditis, die dilatative Kardiomyopathie, die Kalzifikation des Klappenringes oder als Zustand nach Myokardinfarkt durch Ischämie sowie Fibrose oder Ruptur eines Papillarmuskels oder Wandbewegungsstörungen.

Zum Verständnis der unterschiedlichen Pathomechanismen unterscheidet man die Mitralklappeninsuffizienz in strukturelle und funktionelle Insuffizienz der Mitralklappe. Bei der strukturellen Mitralklappeninsuffizienz liegen echte morphologische strukturelle Defekte der Mitralklappe vor. Beispiele hierfür sind der Mitralklappenprolaps durch Segelelongation (erworben und angeboren), die Elongation von Sehnenfäden oder gar Abriss sowie Papillarmuskelabriss auf dem Boden eines Myokardinfarktes oder Kalzifizierung des Klappenrings.

Im Unterschied hierzu liegt bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz kein sichtbarer struktureller Defekt der Mitralklappe vor. Die Insuffizienz beruht auf einer pathologischen Veränderung des valvulären und subvalvulären Halteapparates. Dies wird vor allem durch Erkrankungen wie die dilatative Kardiomyopathie, ischämische Kardiomyopathie oder Aortenklappenvitien hervorgerufen. Diese Erkrankungen führen alle zu einer Dilatation des linken Ventrikels und damit zu einer Veränderung der subvalvulären Geometrie, woraus sekundär eine relevante funktionelle Mitralklappeninsuffizienz entsteht.

### 5.1.2 Klinik

Die Mitralklappeninsuffizienz wird definiert als die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe mit systolischer Regurgitation von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof. Bei der invasiven Diagnostik durch eine Herzkatheteruntersuchung kann nach Einbringen von Kontrastmittel in den linken Ventrikel das Füllungsverhalten des linken Vorhofs analysiert und so das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz in vier Schweregrade eingeteilt werden:

- Grad I beschreibt eine minimale Mitralklappeninsuffizienz, es findet keine komplette Kontrastierung des linken Vorhofes statt.
- Grad II: Die Regurgitationsfraktion beträgt etwa 20 – 40%. Nach Gabe von Kontrastmittel kommt es nach einigen Herzaktionen zur kompletten Kontrastierung des linken Vorhofes. Die Kontrastintensität ist jedoch zu keiner Zeit genauso intensiv wie im linken Ventrikel.
- Grad III: Es kommt nach wenigen Herzaktionen zur gleichstarken Kontrastierung von linken Ventrikel und linken Vorhof. Die Regurgitationsfraktion beträgt zwischen 40 und 60%.
- Grad IV: Es kommt mit der ersten Herzaktion zur sofortigen vollständigen Kontrastierung des linken Vorhofs, die Kontrastmitteldichte ist im Vorhof höher als im Ventrikel. Die Lungenvenen füllen sich mit Kontrastmittel an. Die Regurgitation beträgt bis zu 80%.

Demnach ist das Regurgitationsvolumen abhängig von der effektiven Leckgröße sowie der ventrikuloatrialen Druckdifferenz. Diese Regurgitation von Blut während der Systole zieht zwei Folgen nach sich:

- Erstens geht dieses Regurgitationsvolumen dem systemischen Kreislauf verloren. Daraus folgt, dass der linke Ventrikel eine entsprechend höhere Auswurfleistung erbringen muss.
- Zweitens wird durch das in der Systole unter hohem Druck in den linken Vorhof gepresste Blut der linksatriale Druck gesteigert. Dieser erhöhte Vorhofdruck pflanzt sich über die klappenlosen Pulmonalvenen retrograd in den kleinen Lungenkreislauf fort.

Hier muss man die *akute Mitralklappeninsuffizienz* von der *chronischen Mitralklappeninsuffizienz* unterscheiden. Während bei der *akuten Mitralklappeninsuffizienz* die pulmonale Druckerhöhung kritisch ist mit akutem Vorwärts- und Rückwärtsversagen, entscheidet bei der *chronischen Mitralklappeninsuffizienz* die Adaptationsfähigkeit des linken Ventrikels über den weiteren klinischen Verlauf. Durch die *chronische Mitralklappeninsuffizienz* mit chronisch erhöhtem linksatrialem Druck sowie erhöhtem Druck der Pulmonalvenen sowie der kompensatorisch durchgeführten Mehrarbeit kommt es zu einer Dilatation und Hypertrophie von linkem Vorhof und Ventrikel (exzentrische Hypertrophie). Dabei kann die Ejektionsfraktion lange im hochnormalen oder normalen Bereich bleiben. Zudem liegt bei schwerer chronischer Mitralklappeninsuffizienz die systolische Wandspannung des linken Ventrikels nicht niedriger, wie durch die insuffiziente Mitralklappe, die als Ventil fungiert, anzunehmen wäre. Im Gegenteil, durch die kompensatorische Dilatation des linken Ventrikels und erhöhter Auswurfleistung liegt hier die Anspannung deutlich höher als beim Herzgesunden. Die diastolische Dehnbarkeit des linken Ventrikels nimmt zu. Letztendlich sinkt bei der Dekompensation die Ejektionsfraktion durch weitere Dilatation des linken Ventrikels ab, so dass das diastolische Druckniveau zunimmt und das Schlagvolumen abnimmt mit der Folge eines kombinierten Vorwärts- und Rückwärtsversagens<sup>69</sup>.

Klinisch imponiert bei der manifesten Mitralklappeninsuffizienz die Abnahme der Leistungsfähigkeit des Patienten. Bei Belastung kommt es zu Dyspnoe, zudem kann nächtlicher Husten auftreten. Bei Dekompensation imponiert zunächst die Linksherzinsuffizienz mit Ausbildung eines Lungenödems, in den Folgestadien zusätzlich mit Rechtsherzinsuffizienz. Vorhofflimmern und Tachyarrhythmia absoluta können begleitende Rhythmusstörungen sein. Dadurch wird die Ausbildung von Thromben im linken Vorhof begünstigt, woraus arterielle Embolien in das Gehirn oder in periphere Organe resultieren können.

### 5.1.3 Inzidenz

Obgleich die Mitralklappeninsuffizienz zu den am häufigsten diagnostizierten Klappenfehlern zählt, kann die absolute Häufigkeit nur geschätzt werden. Es liegen nur wenige fundierte Statistiken auf der Basis größerer Studien an gesunden Menschen vor. Der folgende Überblick erlaubt eine grobe Abschätzung der Größenordnung:

Im Rahmen der Framingham-Studie aus dem Jahre 1999 (Singh JP et al. American Journal of Cardiology 1999, 83: 897–902) wurden insgesamt 3589 Patienten untersucht. Hierbei zeigten etwa ein Fünftel aller Patienten eine Mitralinsuffizienz. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht. Bei 19% der Männer und Frauen zeigte sich echokardiographisch mindestens eine leichte Insuffizienz der Klappe.

Cioffi G et al. veröffentlichte im Jahr 2005 im European Journal of Heart Failure 2005, (7: 1112–1117) eine Studie, bei der 89% der über 70-jährigen Patienten mit einer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion <40%) eine Mitralinsuffizienz, die bei 20% ein bedeutsames Ausmaß erreichte (Schweregrad III oder IV), aufwiesen.

Nkomo VT et al. konnte in einer 2006 im Lancet veröffentlichten Studie anhand größerer Studiengruppen (11.911 vs. 16.501) die Prävalenz von Herzklappenerkrankungen und das damit verbundene Mortalitätsrisiko aufzeigen: Es wurden 11.911 randomisiert ausgewählte Erwachsene einer US-Bevölkerung zwischen 18 und älter als 75 Jahre echokardiographisch untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 16.501 Erwachsenen, bei denen eine echokardiographische Untersuchung klinisch indiziert war. So wurden in der randomisierten Bevölkerungsgruppe 615 Fälle moderater oder schwerer Klappenerkrankungen gefunden; ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht. Die Prävalenz für Klappenerkrankungen stieg erheblich mit steigendem Alter der Untersuchten an (0,7% 18-44 Jahre vs. 13,3% >75 Jahre) in der Bevölkerungsgruppe. Angepasst an eine US 2000 Population beträgt die Prävalenz für Herzklappenerkrankungen 2,5%. Das Mortalitätsrisiko bei Klappenerkrankungen betrug 1,36 in der randomisierten Bevölkerungsgruppe und 1,75 in der Kontrollgruppe. Von allen Klappenerkrankungen war die numerisch

häufigste die Mitralklappeninsuffizienz – und das in allen Altersklassen, mit sprunghaft zunehmender Häufigkeit ab 65 Jahren und älter.<sup>70</sup>

Bei der hier vorliegenden Arbeit interessiert vor allem die ischämische Mitralklappeninsuffizienz. Diese wird häufig bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt entdeckt. Die einzelnen Inzidenzraten variieren stark und sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie zum Beispiel der verwendeten diagnostischen Messmethoden, der Gradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz, zudem das Vorliegen einer bekannten Herzinsuffizienz sowie die Art der angewandten Therapie und die Zeitspanne zwischen Infarkt und Diagnose<sup>26-29;32;33;71-76</sup>. Bursi F et al. veröffentlichte 2006 im American Journal of Medicine (119: 103–112) Zahlen von 11–59% für das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz nach abgelaufenem Herzinfarkt.

Ansätze zur Vermeidung der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz sind zum Fokus verschiedener Studien geworden, beispielsweise die Reperfusion der Infarkt-auslösenden Koronararterie (medikamentös (Thrombolytika) versus mechanisch (PTCA)). Die GUSTO-I-Studie zeigte, dass Patienten, die eine intravenöse fibrinolytische Therapie erhalten hatten, die Inzidenz einer Mitralinsuffizienz bei 1,73% betrug<sup>77</sup>. Kinn et al. konnten zeigen, dass die primäre Angioplastie verglichen mit der thrombolytischen Therapie das Risiko einer akuten Mitralinsuffizienz um 82% reduziert<sup>77</sup>. Andere Untersucher demonstrierten, dass durch eine erfolgreiche Reperfusion nach einem akuten Myokardinfarkt die Inzidenz einer Mitralinsuffizienz durch die dadurch verbesserte regionale Wandbeweglichkeit und Papillarmuskelfunktion reduziert sowie die Ventrikeldilatation und das konsekutive Remodeling verhindert werden kann<sup>34;74;77;78</sup>.

Im Gegensatz hierzu wird die Rekanalisationstherapie von Lehmann et al.<sup>33</sup> kritisch betrachtet: Sie konnten zeigen, dass die ischämische MI unabhängig vom Koronarfluss nach der Thrombolyse auftritt. Aus diesem Grund können Thrombolytika nicht zuverlässig das Entstehen einer chronischen MI verhindern.



### 5.1.4 Langzeitprognose

Aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen Verlaufs einer Mitralinsuffizienz ist auch die Prognose der Patienten sehr verschieden. Man geht davon aus, dass Patienten mit einer leichten Mitralinsuffizienz ohne sonstige Herzerkrankungen eine normale Lebenserwartung haben. Aus einer Studie von Enriquez-Sarano M et al. *Circulation* (1994, 90:830-837) geht hervor, dass Patienten, bei denen die Indikation zur Operation nach gegenwärtigen Leitlinien gestellt wurde, eine 8-Jahres-Überlebensrate von 89% hatten. Zahlen aus den Jahren 1980–1989 zeigten eine deutliche Abhängigkeit der Prognose von der Pumpfunktion des linken Ventrikels vor der Operation. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von mehr als 60% lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 72% und entsprach damit ungefähr der Überlebensrate Gleichaltriger ohne Herzoperation, während die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 50% bei 32% lag und damit signifikant geringer war.

Die diagnostizierte Mitralinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt scheint ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Mortalität zu sein: In der SAVE-Studie (Survival and Ventricular Enlargement Study) konnte gezeigt werden, dass bei 727 Patienten während eines 3,5 Jahre dauernden Follow-up<sup>72</sup> das Vorhandensein einer milden Mitralinsuffizienz ein unabhängiger prognostischer Faktor für die kardiovaskuläre Mortalität war. Feinberg et al. konnte in einer klinischen Studie mit 417 Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach Eintritt eines akuten Myokardinfarktes mittels Dopplerechokardiographie untersucht wurden zeigen, dass bei 121 Patienten (29%) eine milde Mitralinsuffizienz und bei 25 Patienten (6%) eine mäßige bis schwere Mitralinsuffizienz vorlag. Nach einem Jahr war die Mortalitätsrate dieser Patienten signifikant erhöht<sup>27</sup>.

Fleischmann et al. konnte 1997 nachweisen, dass sich die Diagnose einer relevanten Mitralinsuffizienz bei Patienten mit akuten Angina pectoris-Beschwerden als ein unabhängiger und ungünstiger prognostischer Faktor für Mortalität erwies<sup>79</sup>.

### 5.1.5 Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz sind hohes Alter, abgelaufene Myokardinfarkte, das Ausmaß der Myokardinfarktgröße und rezidivierende ischämische Zustände<sup>26;27;29;76;80</sup>. Zudem weisen die Patienten eine koronare Mehrgefäßerkrankung auf. Darüber hinaus ist anerkannt, dass antero- und anterolaterale Myokardinfarkte seltener mit einer akuten Mitralinsuffizienz assoziiert sind, während inferiore oder posteriore Myokardinfarkte häufiger mit einer Mitralinsuffizienz einhergehen<sup>81-86</sup>.

Die Frage, ob ein nicht-transmuraler Myokardinfarkt eine Mitralinsuffizienz induzieren kann, kann nicht zufriedenstellend beantwortet werden<sup>26;29;74;75;80;86-88</sup>.

### 5.1.6 Pathophysiologie

Die Mitralklappe funktioniert wie ein Ventil zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel des Herzens. Sie öffnet sich in der Füllungsphase des Ventrikels (Diastole) und ermöglicht so den Einstrom von Blut aus dem Vorhof. Zu Beginn der Auswurfphase (Systole) führt der plötzlich ansteigende Druck im Ventrikel zum Verschluss der Mitralklappe und damit zur Abdichtung zum Vorhof. Auf diese Weise herrscht im linken Vorhof ein Druck von etwa 8 mmHg, während gleichzeitig im Ventrikel der systolische Druck entsprechend dem systemischen Blutdruck auf ungefähr 120 mmHg ansteigt.

Bei einer leichten Mitralinsuffizienz sind diese physiologischen Vorgänge nur geringfügig verändert. Weder die Größe der Insuffizienz noch die Menge des zurückströmenden Blutes (Regurgitationsvolumen) erreichen bedeutsame Ausmaße, so dass der Druck im linken Vorhof und in den Lungenvenen ebenso normal bleibt wie die Förderleistung des Herzens.

Bei der schweren Mitralinsuffizienz hingegen beträgt die Regurgitationsöffnung mehr als 40 mm<sup>2</sup> und das Regurgitationsvolumen mehr als 60 ml, was zu schwerwiegenden Veränderungen der Herzmorphologie und auch der Klappe selber sowie des subvalvulären Apparates führt. Im akuten Stadium kommt es zu einem plötzlichen erheblichen Anstieg des linksatrialen Druckes, der sich in die Lungenvenen fortpflanzt. Dieser kann bis zu mehr als 100 mmHg betragen, was zu

einem sofortigen Lungenödem führt. Darüber hinaus kann im akuten Stadium der verlorene Blutstrom in die Lungenvenen vom Herz nicht kompensiert werden, so dass eine mangelhafte Auswurfleistung im systemischen Kreislauf resultiert und eine Mangeldurchblutung aller nachgeschalteten Organe nach sich ziehen kann.

Im Gegensatz hierzu steht die chronische Mitralinsuffizienz. Diese entwickelt sich über einen längeren Zeitraum, so dass es zu einer Reihe von Anpassungsvorgängen am Herzen und an den Lungengefäßen kommt. Hierbei führt die anhaltende Druck- und Volumenbelastung des Vorhofes zu einer konsekutiven Vergrößerung und Dilatation, wobei das Vorhofvolumen innerhalb von Monaten und Jahren auf das 3 – 4-fache zunehmen kann. Diese Dilatation mindert auch den drucksteigenden Effekt des Regurgitationsvolumens im Lungenkreislauf. Zusätzlich kommt es zu einer vermehrten Volumenbelastung und Vergrößerung des linken Ventrikels, da dieser mit jedem Herzschlag zusätzlich zur eigentlichen diastolischen Füllungsmenge auch noch das Regurgitationsvolumen quasi als Pendelvolumen fördern muss. Diese Dilatation kann bis zu einem bestimmten Punkt über den Frank-Starling-Mechanismus auch das Schlagvolumen erhöhen, wird jedoch über längeren Zeitraum zur Dekompensation mit Erweiterung des Ventrikels führen. Zudem wird die Geometrie des subvalvulären Apparates und die der Mitralklappe selbst verändert und damit die Insuffizienz auf diesem Wege noch weiter verstärkt wird. Laut ESC Guidelines 2012 liegt bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bereits ab einer Regurgitationsöffnung von 20 mm<sup>2</sup> und einem Regurgitationsvolumen von 30ml eine schwere Mitralklappeninsuffizienz vor.<sup>89</sup>

Bei Vorliegen einer strukturellen Mitralinsuffizienz (als rheumatisches Vitium oder Mitralklappenprolaps) kann durch eine Ischämie weiter verschlechtert werden, in seltenen Fällen kommt es auch zum Papillarmuskelabriss. Dabei ist der hintere Papillarmuskel häufiger betroffen als der vordere<sup>82-86;90</sup>. Diese Ereignisse sind insgesamt selten, häufiger liegt jedoch eine funktionelle Mitralinsuffizienz vor, das heißt, die Klappe erscheint morphologisch intakt; die Insuffizienz resultiert aus einem gestörten Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des Mitralklappenapparates (Mitralklappenring, Segel, Chordae tendineae, Papillarmuskel und linker Ventrikel (vor allem die Hinterwand)). Eine Ringdilatation mündet in eine Verminderung der Koadaptationsfläche beider Mitralsegel; dies konnte als wesentlicher

Pathomechanismus tierexperimentell von Glasson et al. aus einer Arbeitsgruppe der Stanford University gezeigt werden<sup>91;92</sup>. Dies entspricht der Einteilung Carpentier I°.

Zur genaueren Untersuchung des Mitralringes und Klärung der Frage, welcher Teil des Mitralringes ischämiebedingt dilatiert, wurde durch Hueb et al. im Jahre 2002 an menschlichen Autopsiepräparaten genauer untersucht<sup>93</sup>. Hier war primär der *muskuläre* Anteil des lateralen Anulus betroffen, wobei auch der vom *fibrösen* Gewebe des Herzskelettes gebildete septale Anulus dilatierte.<sup>93</sup> Durch das Fortschreiten und damit Entwicklung einer chronischen Mitralinsuffizienz mit assoziierter Volumenleistung des linken Herzens kommt es zu einer weiteren Dilatation<sup>93</sup>. Diese Beobachtung konnte von Tibayan et al.<sup>94</sup> aus der Arbeitsgruppe der Stanford University tierexperimentell bestätigt werden. In einem Schafmodell mit chronischer Mitralinsuffizienz konnte bereits 8 Wochen nach einem Myokardinfarkt nicht nur die Dilatation des muskulären Ringanteils sondern eben auch eine Dilatation des fibrösen Ringanteils beobachtet werden<sup>94</sup>.

Auch die Ultrastruktur der Klappensegel ist nachweislich histologisch verändert bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie<sup>95</sup>. Dieser Aspekt ist jedoch zweitrangig zur Auslösung einer ischämischen Mitralinsuffizienz. Bedeutsamer für einen suffizienten Klappenschluss sind die pathologisch reduzierte Koadaptationsfläche der Mitralklappensegel sowie die veränderte zeitliche Koordination.

Dies konnte 1998 durch Glasson et al. an einem Tierexperiment gezeigt werden: ein verspäteter Klappenschluss bei akuter Ischämie induzierte eine früh systolische Mitralinsuffizienz<sup>92</sup>

Die Chordae tendineae als fibröse Strukturen sind bei funktioneller Mitralinsuffizienz eher unbeeinträchtigt.

Im Zusammenwirken der einzelnen Komponenten des Mitralklappenapparates nehmen die Papillarmuskeln eine Schlüsselposition ein: So kann eine akute Ischämie eine verminderte systolische Verkürzung des Papillarmuskels bewirken, welches in einer Beeinträchtigung der Adaptation beider Segel oder in einem Segelprolaps resultieren kann<sup>38;96-100</sup>. Es wird postuliert, dass durch die koordinierte Kontraktion der Papillarmuskeln während einer Herzaktion ein optimaler Abstand zwischen Klappenebene und Papillarmuskelspitze eingehalten und somit ein Segelprolaps verhindert wird.

In einer kleinen Studiengruppe fanden Kisanuki et al.<sup>101</sup> bei Patienten mit moderater und schwerer MI häufiger eine Beeinträchtigung beider Papillarmuskeln (anterioren und posteriorer Papillarmuskel) als eine Dysfunktion eines einzelnen Papillarmuskels. Man weiß aus verschiedenen tierexperimentellen Versuchen, dass eine isolierte Papillarmuskeldysfunktion ohne Beeinträchtigung der entsprechenden Ventrikelwand praktisch keine Mitralinsuffizienz auslösen kann<sup>102;103</sup>. Im Jahre 1998 konnte Gorman et al. in einem Schafmodell zeigen, dass Vorderwandinfarkte weder eine akute noch eine chronische Mitralinsuffizienz auslösen können. Im Gegensatz hierzu führen Hinterwandinfarkte bereits akut zu einer ischämischen Mitralinsuffizienz. Im chronischen Verlauf entwickelt sich nach Infarkt während des Remodelings eine annuläre sowie ventrikuläre Dilatation mit Dislokation des hinteren Papillarmuskels<sup>104</sup> mit Zunahme des Insuffizienzgrades.

Im Vergleich zum Menschen zeigt sich eine ischämische Mitralinsuffizienz häufiger als Folge eines Hinterwandinfarktes, prinzipiell ist jedoch auch eine ischämische MI nach Vorderwandinfarkt möglich, jedoch seltener<sup>105</sup>.

Llaneras et al.<sup>103</sup> konnte in einem Schafmodell zeigen, dass die Entwicklung einer chronisch ischämischen Mitralinsuffizienz zweier Veränderungen bedarf: zum einen eine linksventrikuläre Dilatation sowie ein Infarkt des hinteren Papillarmuskels. Isoliert betrachtet konnte keine dieser Bedingungen eine Mitralinsuffizienz auslösen. Bei einem Infarktareal von etwa  $\frac{1}{4}$  der Hinterwandfläche kann über diesen Mechanismus eine ischämische Mitralinsuffizienz induziert werden, während größere Infarkte (35 – 40% Infarktareal) regelmäßig eine MI auslösten.

Die einzelnen Veränderungen im Ventrikel während der Remodeling-Phase sind vielfältig. Abgesehen von einer Papillarmuskeldislokation im Infarktareal selbst kann aber auch durch eine globale Ventrikeldilatation eine funktionelle Mitralinsuffizienz hervorgerufen werden. Ursache hierfür ist die Veränderung des Ventrikels in Form einer Kugel, fast Amphoren-ähnlich, so dass sich die Geometrie des gesamten subvalvulären Apparates ändert. Die kugelförmige Form des linken Ventrikels führt zu einer seitlichen Verschiebung des Papillarmuskels. Dadurch kommt es zu einer Vergrößerung des Abstandes zwischen Papillarmuskel und Mitralklappenring und führt zu der eingeschränkten Segelbeweglichkeit<sup>106-109</sup>.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich in der Akutphase eher die Ringdilatation und Dyskoordination des Klappenapparates in den Vordergrund stellen, während bei der chronisch ischämischen Mitralinsuffizienz nach abgelaufenem Infarkt durch Remodeling-Vorgänge eher eine Ventrikeldilatation mit Ringdilatation und vor allem der *Papillarmuskeldislokation* die entscheidenden Faktoren zu sein scheinen.

## 5.2 Therapie

### 5.2.1 Medikamentöse Therapie

Die Hauptziele der medikamentösen Therapie bei bestehender Mitralklappeninsuffizienz bestehen auf der Verbesserung einer bestehenden Herzinsuffizienz, körperlicher Schonung, Thrombembolieprophylaxe mit Antikoagulantien bei Vorhofflimmern sowie Prophylaxe einer bakteriellen Endokarditis, evtl. auch der Prophylaxe einer rheumatischen Endokarditis<sup>110</sup>.

Im Allgemeinen richtet sich die medikamentöse Therapie auf die Verbesserung der systolischen Pumpfunktion des linken Ventrikels und auf die systemische Nachlastsenkung, um das vom linken Ventrikel ausgeworfene Blut zugunsten des systemischen Kreislaufes umzuverteilen und die Regurgitationsfraktion zu minimieren. Eine systemische Nachlastsenkung wird durch arterielle Vasodilatation (durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, in einem Akutfall auch Natriumnitroprussid) erreicht. Dadurch kann die progressive Vergrößerung des linken Ventrikels und damit die Zunahme der Mitralinsuffizienz verzögert werden. ACE-Hemmer senken zudem auch die Vorlast und haben einen hemmenden Einfluss auf das Remodeling nach Myokardinfarkt bedingt durch die Hemmung neurohumoraler Systeme (Wachstumsfaktoren).

Laut SAVE-Studie<sup>111</sup> senken ACE-Hemmer die Mortalität nach Myokardinfarkt. Der Einsatz von Betablockern wird kontrovers diskutiert. Zum Einen senken sie den myokardialen Sauerstoffverbrauch und limitieren bei akutem Infarkt die Infarktgröße und beeinflussen so im Langzeitverlauf positiv die Morbidität und Mortalität<sup>112</sup>;

andererseits verlängern sie die Diastole und führen damit zu einer stärkeren Füllung des linken Ventrikels und damit erneut zu erhöhtem Regurgitationsvolumen. Diuretika zur Verringerung der Vorlast und somit positiver Beeinflussung der Lungenstauung sind sinnvoll. Bei Eintreten von Vorhofflimmern sollte eine Rhythmisierung angestrebt werden; falls dies nicht gelingt, wird bei persistierendem Vorhofflimmern eine niedrig dosierte Antikoagulation empfohlen. Trotz Kombination moderner medikamentöser Therapiemöglichkeiten ist das Ergebnis bei mäßiger bis schwerer ischämischer Mitralinsuffizienz unzureichend<sup>113</sup>. In diesen Fällen sollte frühzeitig eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden (Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz).

## 5.2.2 Chirurgische Therapie

### 5.2.2.1 Indikation

		SIZE OF TREATMENT EFFECT →			
		CLASS I <i>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</i> Procedure/Treatment <b>SHOULD</b> be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit &gt;&gt; Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives needed</i> <b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives needed</i> ; additional registry data would be <i>helpful</i> Procedure/Treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>	CLASS III <i>Risk ≥ Benefit</i> Procedure/Treatment should <b>NOT</b> be performed/administered <b>SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL</b>
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>
Suggested phrases for writing recommendations*		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	is not recommended is not indicated should not is not useful/effective/beneficial may be harmful

\*Data available from clinical trials or registries about the usefulness/efficacy in different subpopulations, such as gender, age, history of diabetes, history of prior myocardial infarction, history of heart failure, and prior aspirin use. A recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in the guidelines do not lend themselves to clinical trials. Even though randomized trials are not available, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

†In 2003, the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines developed a list of suggested phrases to use when writing recommendations. All guideline recommendations have been written in full sentences that express a complete thought, such that a recommendation, even if separated and presented apart from the rest of the document (including headings above sets of recommendations), would still convey the full intent of the recommendation. It is hoped that this will increase readers' comprehension of the guidelines and will allow queries at the individual recommendation level.

Abbildung 18: ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis



**Table 12** Indications for surgery in severe primary mitral regurgitation

	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Mitral valve repair should be the preferred technique when it is expected to be durable.	I	C	
Surgery is indicated in symptomatic patients with LVEF >30% and LVESD <55 mm.	I	B	127, 128
Surgery is indicated in asymptomatic patients with LV dysfunction (LVESD ≥45 mm and/or LVEF ≤60%).	I	C	
Surgery should be considered in asymptomatic patients with preserved LV function and new onset of atrial fibrillation or pulmonary hypertension (systolic pulmonary pressure at rest >50 mmHg).	IIa	C	
Surgery should be considered in asymptomatic patients with preserved LV function, high likelihood of durable repair, low surgical risk and flail leaflet and LVESD ≥40 mm.	IIa	C	
Surgery should be considered in patients with severe LV dysfunction (LVEF <30% and/or LVESD >55 mm) refractory to medical therapy with high likelihood of durable repair and low comorbidity.	IIa	C	
Surgery may be considered in patients with severe LV dysfunction (LVEF <30% and/or LVESD >55 mm) refractory to medical therapy with low likelihood of durable repair and low comorbidity.	IIb	C	
Surgery may be considered in asymptomatic patients with preserved LV function, high likelihood of durable repair, low surgical risk, and: • left atrial dilatation (volume index ≥60 ml/m <sup>2</sup> BSA) and sinus rhythm, or • pulmonary hypertension on exercise (SPAP ≥60 mmHg at exercise).	IIb	C	

BSA = body surface area; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESD = left ventricular end-systolic diameter; SPAP = systolic pulmonary artery pressure.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting class I (A + B) and IIa + IIb (A + B) recommendations.

Die chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz ist in der Regel bei Symptomen des Schweregrades NYHA III oder IV angezeigt. Auch bei Symptomen des Schweregrades NYHA > II ist die Indikation zur Mitralklappenoperation gegeben, wenn weitere klinische Begleitsymptome auftreten: beispielsweise neu aufgetretenes Vorhofflimmern, das medikamentös nicht in einen Sinusrhythmus konvertierbar ist, eine Verschlechterung der Myokardfunktion, die Zunahme der Herzgröße und Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion, rezidivierende arterielle Embolien trotz suffizienter Antikoagulation. Schwieriger ist die Wahl des Operationszeitpunktes bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz mit geringer Symptomatik der NYHA-Stadien I – II. Daher sollten solche Patienten mindestens alle 6 – 12 Monate engmaschig klinisch untersucht werden (EKG, Echokardiographie, Röntgen Thorax), um die Indikation zur Operation rechtzeitig stellen zu können, bevor eine irreversible Ventrikeldysfunktion eintritt<sup>114</sup>. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ejektionsfraktion keine genaue

Abbildung 19: aus ESC Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)

Auskunft über die Kontraktilität des Myokards gibt. Die präoperative Ejektionsfraktion ist zwar der beste Parameter für die Langzeitmortalität unter medikamentöser oder chirurgischer Therapie<sup>115</sup>; es kann jedoch bei bereits eingeschränkter Ventrikelfunktion rechnerisch eine noch normale Ejektionsfraktion vorliegen. Genauere Messmethoden zur Quantifizierung der myokardialen Dysfunktion werden mit Hilfe von Vorlast- und Nachlast- unabhängigen Messmethoden erfasst (stroke work, preload-recrutable stroke work, dP/dt). Die Praxis hat demnach gezeigt, dass bei schwerer Mitralinsuffizienz eine Operation angestrebt werden sollte, wenn die Ejektionsfraktion bereits unter 60% sinkt oder wenn der echokardiographisch gemessene systolische Ventrikeldurchmesser >45 mm ist<sup>115;116</sup>. Zu langes Abwarten, bis eine irreversible linksventrikuläre Dysfunktion eingetreten ist, würde den Patienten einer stark erhöhten perioperativen Mortalität aussetzen. Zudem müssen zur Abschätzung des perioperativen Risikos die verschiedenen Parameter wie Alter, Ausmaß der KHK, Herzinsuffizienz, erhöhte Drücke in der Lungenstrombahn sowie allgemeine perioperative Risikofaktoren wie COPD, Niereninsuffizienz oder pAVK berücksichtigt werden.

**Table 13** Indications for mitral valve surgery in chronic secondary mitral regurgitation

	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Surgery is indicated in patients with severe MR <sup>c</sup> undergoing CABG, and LVEF >30%.	I	C
Surgery should be considered in patients with moderate MR undergoing CABG. <sup>d</sup>	IIa	C
Surgery should be considered in symptomatic patients with severe MR, LVEF <30%, option for revascularization, and evidence of viability.	IIa	C
Surgery may be considered in patients with severe MR, LVEF >30%, who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and have low comorbidity; when revascularization is not indicated.	IIb	C

CABG = coronary artery bypass grafting; CRT = cardiac resynchronization therapy; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mitral regurgitation; SPAP = systolic pulmonary artery pressure.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>The thresholds for severity (EROA ≥20 mm<sup>2</sup>; R Vol >30 ml) differ from that of primary MR and are based on the prognostic value of these thresholds to predict poor outcome: see Table 5.<sup>17</sup>

<sup>d</sup>When exercise echocardiography is feasible, the development of dyspnoea and increased severity of MR associated with pulmonary hypertension are further incentives to surgery.

Abbildung 20: aus ESC Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)

Nach ESC-Richtlinien aus dem Jahre 2012 soll nun im Speziellen die Indikation zur Mitralklappenrekonstruktion bei ischämischer /funktioneller Mitralklappeninsuffizienz betrachtet werden: Aufgrund der sehr heterogenen Datenlage kann hier kein Evidenzgrad besser als C angegeben werden. Die schwere Mitralklappeninsuffizienz soll bei einer Ejektionsfraktion >30% simultan zur ACB (Aortocarony Bypass) korrigiert werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C).

Die Indikation zur alleinigen Mitralklappenoperation bei symptomatischen Patienten mit schwerer

Mitralklappeninsuffizienz und stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, bei denen keine Myokardrevascularisation möglich ist oder die eine erhebliche Kardiomyopathie ausweisen, ist fraglich. Hier sollte nur eine Rekonstruktion der insuffizienten Mitralklappe angestrebt werden, wenn die Komorbidität sehr gering ist, um nicht zuletzt eine notwendige Herztransplantation hinauszuzögern. Bei schwerer Komorbidität sollte eine optimale medikamentöse Therapie das oberste Ziel sein, bis hin zu erweiterten Therapieoptionen bei Herzversagen (CRT, cardiac resynchronization therapy; assist devices; bis hin zur Herztransplantation).

Das Management bei moderater ischämischer Mitralklappeninsuffizienz wird kontrovers diskutiert. Mit einem Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad C sollten Patienten mit moderater ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, die einer Myokardrevascularisation unterzogen werden, auch einer Mitralklappenrekonstruktion zugeführt werden.

Leider fehlen aussagekräftige Daten, um die Indikation zur alleinigen Mitralklappenrekonstruktion bei leichter ischämischer Mitralklappeninsuffizienz zu unterstützen.

### **5.2.2.2 Mitralklappenersatz**

Der erste Mitralklappenersatz wurde 1961 von Starr und Edwards<sup>117</sup> durchgeführt und beinhaltete die komplette Exzision von Klappensegel, Chordae tendineae und Papillarmuskelspitzen. In den Folgejahren wurde diese Technik weiter fortgeführt, da die Konsequenzen einer damit verbundenen gestörten Ventrikelfunktion noch nicht bewusst waren. Die Arbeitsgruppe von David et al., Miller et al. und die Medizinische Hochschule Hannover haben jedoch zeigen können, dass der Erhalt des subvalvulären Apparates essentiell für die langfristige Ventrikelfunktion ist<sup>118-120</sup>. Man erkannte, dass der Erhalt des subvalvulären Apparates zum posterioren Segel für die Aufrechterhaltung der Ventrikelfunktion ausreichend war. Nach Mitralklappenersatz wird häufig ein myokardiales Pumpversagen beobachtet. Dies ist dadurch zu erklären, dass die alte insuffiziente Mitralklappe, die als Ventil fungierte, nun durch die Prothese suffizient schließt und sich dadurch der Ventrikel nicht mehr in das

Niederdrucksystem entleeren kann. Daraus resultiert als tödliche Komplikation ein akutes Vorwärtsversagen.

Operationstechnisch werden beim Mitralklappenersatz die Segel am Anulus fibrosus durchtrennt und eine Prothese mit einzelnen filzverstärkten Nähten implantiert. Dabei wird der subvalvuläre Apparat soweit wie möglich erhalten. Das anteriore Segel spielt eine untergeordnete Rolle. Insofern das posteriore Segel die Implantation der Prothese aus Platzgründen nicht behindert, kann es belassen werden. Eine intraoperative Komplikation ergibt sich beim versehentlichen Mitfassen der Arteria circumflexa.

Eine weitere seltene, jedoch häufig tödliche Komplikation des Mitralklappenersatzes ist die Ventrikelruptur im Bereich des aortoventrikulären Überganges durch Einbluten in die Myokardmuskulatur nach Resektion von Verkalkungen im Bereich des Klappenrings.

Zur operativen Therapie der Mitralklappe kommen zunehmend auch minimalinvasive Operationsverfahren zur Anwendung. Als Zugang dient eine partielle mediane Sternotomie oder eine kleine rechts laterale Thorakotomie. Die Herz-Lungen-Maschine wird dabei über die Femoralgefäße angeschlossen. Die Aorta wird entweder direkt abgeklemmt oder mit einem intraluminalen Ballonkatheter angeschlossen, über dessen distale Öffnung kardioplege Lösung infundiert werden kann.

Die Verwendung von mechanischen oder biologischen Klappenprothesen sollte individuell anhand verschiedener Einflussfaktoren des Patienten abgeschätzt werden<sup>121</sup>.

Mechanische Klappenprothesen haben den Vorteil einer praktisch unbeschränkten Lebensdauer; bringen aber den Nachteil einer obligaten lebenslangen Antikoagulation mit sich.

Biologische Klappen haben den Vorteil, dass sie keine Antikoagulation erfordern; allerdings liegt hier der Nachteil in der beschränkten Lebensdauer, die mitunter sehr kurz sein kann (bei 30-Jährigen ca. 5 – 6 Jahre, bei 50-Jährigen 7 – 8 Jahre, bei 70-Jährigen 9 – 10 Jahre). Um mehrfache Reoperationen zu vermeiden, werden daher jüngeren Patienten mechanische Klappen bevorzugt implantiert. Der biologische

Klappenersatz zeigt, wie schon erwähnt, aufgrund der Degeneration eine begrenzte Haltbarkeit und wird daher beim älteren Patienten, bei Kontraindikation gegen eine Antikoagulation sowie bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch favorisiert. Hier muss allerdings abgewägt werden, in welchem klinischen Zustand der Patient sich befindet, ob eine manifeste Herzinsuffizienz oder bereits massive Begleiterscheinungen vorliegen. Bei der überaus schlechten Prognose der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz werden statistisch gesehen nur die wenigsten Patienten die Degeneration der implantierten biologischen Prothese erleben; hier können biologische Klappen den mechanischen Klappen vorgezogen werden<sup>57</sup>. Typische Komplikationen beider Arten des Klappenersatzes sind postoperative Prothesenendokarditis, paravalvuläres Leck, was eine frühzeitige oder gar notfallmäßige Reoperation notwendig macht, Klappenthrombose oder Thrombembolie.

### **5.2.2.3 Mitralklappenrekonstruktion**

Primär sollte immer eine Rekonstruktion der pathologisch veränderten Mitralklappe, sprich eine klappenerhaltende Operation angestrebt werden. Zum einen werden dadurch die Nachteile mechanischer Prothesen vermieden (lebenslange Antikoagulation, frühe Degeneration), zum anderen bleibt der wichtige subvalvuläre Halteapparat erhalten, der für die Geometrie und Funktion des linken Ventrikels von entscheidender Bedeutung ist. Wenn eine Rekonstruktion der Mitralklappe nicht möglich ist, wird ein Klappenersatz durchgeführt. Operationen an der Mitralklappe werden über eine mediane Sternotomie oder über eine rechts anterolaterale Thorakotomie durchgeführt.

Alain Carpentier ist ein französischer Herzchirurg und gilt als einer der Pioniere der Mitralklappenchirurgie. Er begründete eine vereinfachte Klassifikation der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, basierend auf die Art der Segelbeweglichkeit.

- Bei Typ I liegt eine normale Segelbeweglichkeit vor, die Insuffizienz beruht hier in der Mehrzahl der Fälle auf einer Dilatation des Klappenrings mit der Folge einer verminderten Koadaptationsfähigkeit der Segel. Ferner kann auch eine Perforation des Klappensegels wie zum Beispiel nach einer akuten Endokarditis vorliegen.
- Carpentier Typ II beschreibt einen echten Segelprolaps aufgrund von Elongation oder Ruptur von Chordae (degenerativ bedingt durch infektiöse Endokarditis, Marfan-Syndrom oder Morbus Barlow) oder Papillarmuskelabriss im Rahmen eines Myokardinfarktes.
- Beim Typ III hingegen findet sich eine restriktive Segelbeweglichkeit durch Sehnenfadenverkürzung als Spätfolge nach rheumatischem Fieber oder durch Papillarmuskeldysfunktion oder Dislokation bei Ischämie nach Myokardinfarkt; ferner auch durch Fusion oder Verdickung von Segel oder Chordae. Carpentier Typ III wird weiter in die beiden Subtypen IIIa und IIIb eingeteilt. Hierbei bedeutet Typ IIIa die Restriktion der Segel während der Diastole, IIIb beschreibt diese während der Systole.

Bei der ischämischen Mitralsuffizienz findet sich stets ein Typ I (Ringdilatation) und häufig in Kombination mit einem Typ IIIb (restriktive Segelbeweglichkeit durch Papillarmuskeldysfunktion oder –dislokation während Systole).

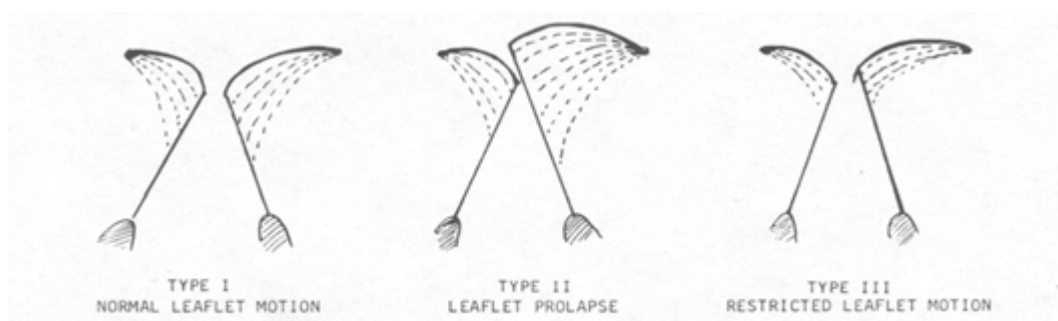


Abb. 21 : Carpentier et al. JTCVS 1983

Das einfachste Grundprinzip der chirurgischen Therapie ist die Raffung des Mitralanulus. Dabei wird der posteriore Ringanteil (der muskuläre Anteil des Mitralklappenrings) durch eine Naht (*Wooler, Paneth*) und Einnähen eines Perikardstreifens gerafft. Heute ist der Standard die Implantation eines künstlichen Klappenringes. Es stehen verschiedenste Arten von Klappenringen zur Verfügung (komplett versus partiell, rigide versus flexibel).

Heute weiß man, dass die kompletten rigiden Ringimplantate einen potentiell positiven Effekt auf das Rekonstruktionsergebnis aufweisen<sup>32-34;45</sup>.

### 5.2.2.3.1 Ringdesign

Wie zu Beginn schon erwähnt galt als Standard der chirurgischen Therapie bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz die RING-Anuloplastie mit undersized-Ringen. Laut Tibayan et al vermögen diese die Geometrie des Mitralinges einschließlich die des subvalvulären Apparates zu korrigieren.<sup>21</sup> Der Einfluss der Ringanuloplastie auf die Geometrie des subvalvulären Apparates wird zwar beschrieben, doch kann man sagen, dass diese Rekonstruktion primär auf die Mitralingdilataion abzielt. Die Rezidivrate liegt hierbei bei mehr als 30%, vor allem nach Verwendung von partiellen, flexiblen Anuloplastierungen.<sup>2-5</sup> Weit bessere Ergebnisse wurden mit komplett-rigiden oder semi-rigiden Anuloplastierungen erzielt.<sup>6-8;19</sup>

Ein weiterer entscheidender Faktor der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz ist der *septal-laterale Durchmesser* des linken Ventrikels. So gelang in tierexperimentellen Studien durch Timek et al.<sup>58</sup> bei einer akuten ischämischen Klappeninsuffizienz die Mitralklappenfläche durch Verringerung des septal-lateralen Durchmessers zu reduzieren. Dies gelang durch Vorlegen einer Naht vom mid-septalen Anulus (Sattelhorn) zur Mitte des lateralen Anulus und Externalisierung derselben. Diese Naht wurde schließlich über einen Tourniquet gedrosselt, dabei vergrößerte sich die Koadaptationsfläche beider Segel und die Mitralklappeninsuffizienz konnte erfolgreich beseitigt werden. Dieses Prinzip konnte durch Tibayan et al.<sup>94;122</sup> auch bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz erfolgreich angewendet werden. Diese Ergebnisse beweisen die wesentliche Bedeutung der Reduktion des septal-lateralen Durchmessers für den therapeutischen Erfolg einer Anuloplastik.

Hierzu ist ein kompletter oder asymmetrisch geformter Ring besser geeignet, den Mechanismus Carpentier Typ IIIb zu korrigieren.<sup>123;124</sup>

Klinische Studien zeigten mittels 3-D-Echokardiographie, dass es bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz zu einer Abflachung der sattelförmigen Struktur des Mitralanulus kommt.<sup>125-127</sup> Ein Ringimplantat, welches diese Sattelform wiederherstellt, könnte somit potentiell erfolgreicher sein als die herkömmlichen Ringmodelle.<sup>94;126</sup>

Diese Erkenntnisse haben Einfluss auf die Entwicklung neuer Ringimplantate speziell für den Einsatz bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz: Das Design des Carpentier-McCarthy-Adams-ETlogix-Ringes® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) berücksichtigt primär den septal-lateralen Durchmesser und hat somit eine leichte Einschnürung in diesem Bereich. Darüber hinaus hat dieser Ringtyp ein nach ventrikelwärts abgeknicktes P3-Segment. Gatti et al veröffentlichte 2012 erstmals eine Studie über den Einsatz des ETlogix®-Ringes. Hierbei wurde zwischen 2005 und 2009 140 Patienten dieser spezielle Ring implantiert und simultan einer Myokardrevaskularisation unterzogen. Der Ring verspricht in Kombination mit einer Myokardrevaskularisation bei ausgewählten Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion den subvalvulären Apparat in Form und Funktionalität wiederherzustellen.<sup>128</sup>



Abbildung 22: Carpentier-McCarthy-Adams ETlogix® (Edwards Lifesciences, Irvine, USA)



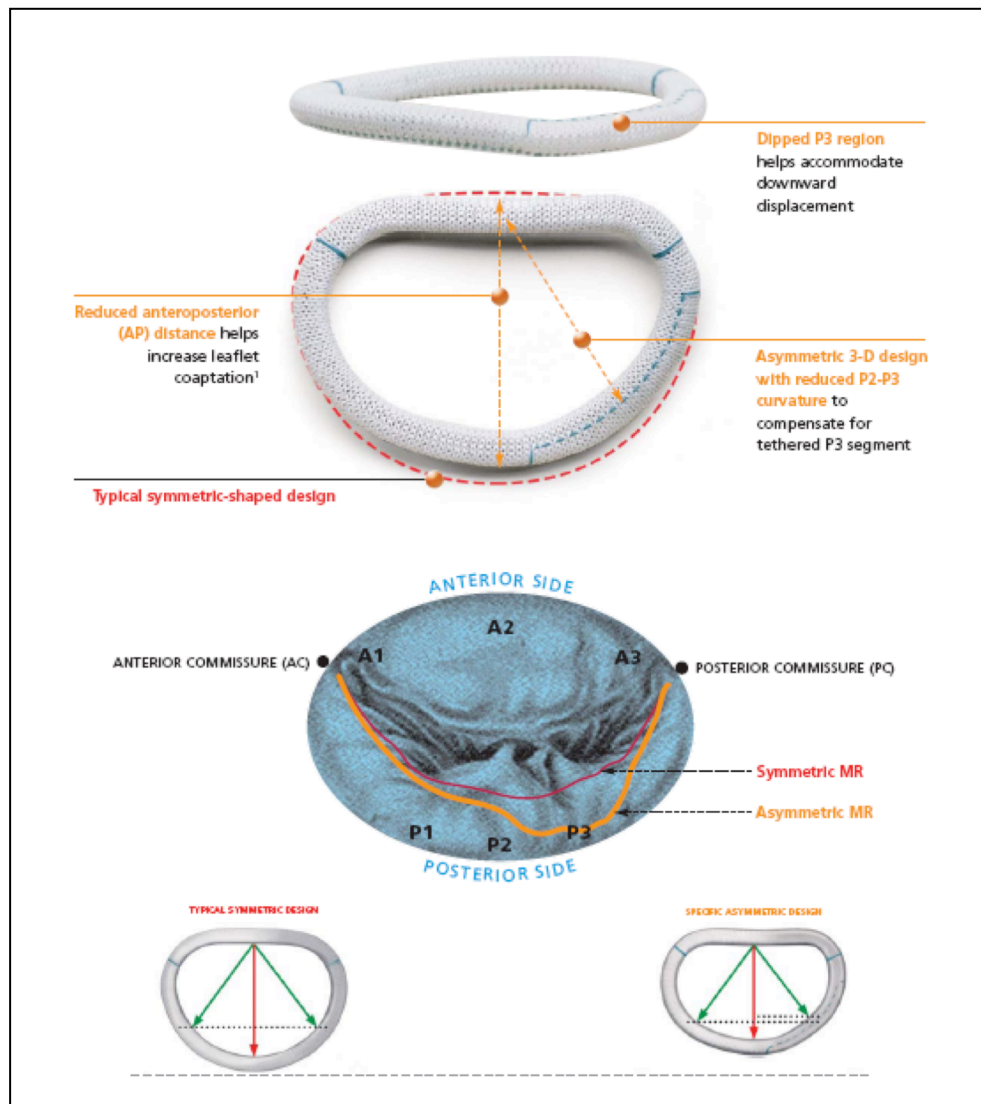


Abbildung 23: Carpentier-McCarthy-Adams ETlogix® (Edwards Lifesciences, Irvine, USA)

#### 5.2.2.4 Vergleich Mitralklappenersatz / Rekonstruktion

Im Verlauf der letzten Jahre ist von den meisten Chirurgen die Mitralklappenrekonstruktion gegenüber dem prothetischen Ersatz der Klappe favorisiert worden.

Hauptgründe hierfür sind, dass bei der Rekonstruktion der subvalvuläre Halteapparat unberührt bleibt und dadurch diese Ventrikelfunktion nicht beeinträchtigt wird<sup>129</sup>. Dies scheint besonders bei präoperativ eingeschränkter Pumpfunktion ein wichtiger Aspekt zu sein. Ein weiterer großer Vorteil der Klappenrekonstruktion ist, die Risiken

von Thrombembolie, Blutung unter Antikoagulation und Prothesenendokarditis zu vermeiden<sup>48;130</sup>. Die chirurgische Therapie der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz ist traditionell mit einer hohen Mortalität assoziiert, dies gilt für die Mitralklappenrekonstruktion wie für den Klappenersatz. Die Mortalitätsrate beider Verfahren liegt perioperativ (30 Tage Mortalität) zwischen 9%<sup>52</sup> und 30%<sup>131</sup>.

Im Jahre 2001 konnte Gillinov et al. zeigen, dass die Mitralklappenrekonstruktion dem Klappenersatz überlegen zu sein scheint. In einem Patientenkollektiv der Cleveland Klinik zeigte sich eine 30 Tage-Überlebensrate von 94% nach Rekonstruktion und 81% nach Klappenersatz<sup>50</sup>. Problematisch zu deuten sind die Zahlen für das Langzeitüberleben der beiden chirurgischen Verfahren. Hier gibt die Literatur sehr widersprüchliche bzw. weit divergierende Zahlen vor. Rankin et al.<sup>36</sup> sah ein deutlich besseres Überleben nach Mitralklappenrekonstruktion (2 Jahre Überlebensrate 80% versus 58% nach Mitralklappenersatz). Die Gruppe von Cohn et al.<sup>45</sup> berichtet dagegen eine 5-Jahres-Mortalität, die nach Mitralklappenrekonstruktion fünffach höher lag als beim Klappenersatz. Eine Erklärung für diese Inhomogenität der Ergebnisse kann sein, dass zum einen über inhomogene ungematchte Patientenkollektive berichtet wird, zum anderen bei sehr stark vorerkrankten Patienten der weniger anspruchsvolle Eingriff des Mitralklappenersatzes bevorzugt wurde. Hierzu gibt es Analysen von Gillinov et al.<sup>50</sup> und Grossi et al.<sup>68</sup>: Hierbei wurde versucht, mittels komplexer statistischer Verfahren (propensity score analysis) beide Gruppen (Mitralklappenrekonstruktion versus Mitralklappenersatz) vergleichbar zu machen, das heißt in verschiedene Untergruppen mit identischem Risikoprofil zu unterteilen. Beide Untersucher (Gillinov und Grossi) fanden unabhängig voneinander ähnlich ernüchternde Fünf-Jahres-Überlebensraten für die Rekonstruktion und den Klappenersatz. Diese Zahlen sind nur geringfügig besser als die Zahlen bei optimaler medikamentöser Therapie<sup>72</sup> in der SAVE-Studie.

### **5.2.2.5 Problem: residuelle/rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz**

In der Literatur finden sich Zahlen für die Freiheit von Reoperationen nach 5 Jahren von maximal 91%<sup>50</sup>. In anderen Studien finden sich jedoch eine residuelle/rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz > Grad II° in bis zu 30% der Fälle<sup>3</sup>.

Die Gründe für das Versagen einer Rekonstruktion sind multifaktoriell. Interessanterweise wurde als wesentlicher Faktor bereits bei Entlassung aus dem Krankenhaus bestehende Restinsuffizienz > II° identifiziert. Um eine relevante residuelle Mitralklappeninsuffizienz nach stattgehabter Mitralklappenrekonstruktion noch intraoperativ korrigieren zu können, hat sich die intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) bewährt<sup>132;133</sup>. Diese hilft den zugrundeliegenden Pathomechanismus zu identifizieren und entsprechend gegenzusteuern; aber auch den Erfolg der Rekonstruktion zu bewerten und zu dokumentieren. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die transösophageale Echokardiographie unter adäquater, sprich realer Hämodynamik durchgeführt werden sollte, da durch Vasodilatation unter Anästhesie eine Insuffizienz in der Regel unterschätzt wird<sup>132;134</sup>.

Ein weiterer möglicher Mechanismus für das Versagen der Mitralklappenrekonstruktion ist die Tatsache, dass bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz auch der fibröse Ringanteil zwischen den beiden Trigona fibrosa dilatiert<sup>93;94</sup>. Dies scheint ein weiterer wichtiger Grund für ein Therapieversagen zu sein, wenn bei der Operation anstatt eines kompletten Klappenringes nur der dorsale Ringanteil gerafft oder ein partieller Ring implantiert wird. Wesentlich scheint aber zu sein, dass bei der alleinigen Ringraffung die subvalvuläre Komponente der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz nicht korrigiert wird.

### 5.3 Hypothese

Wie eingangs erwähnt zielt die Implantation eines Klappenringes primär auf die vorhandene Ringdilatation (Carpentier Typ I) als Insuffizienzmechanismus ab. Der Pathomechanismus der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist jedoch komplexer. Zwar liegt meist eine Kombination von Ringdilatation und einer restriktiven Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ III) vor. Aus diesem Grund scheint eine alleinige Anuloplastik als Rekonstruktionstechnik unzureichend zu sein. Eine erfolgreiche Mitralklappenrekonstruktion mit geringer Rezidivrate für Insuffizienz bei ischämischer Mitralklappenrekonstruktion muss somit auch auf die Korrektur der subvalvulären Symmetrie abzielen.

Dies ist die Grundlage für die vorliegende Dissertation. Es werden aus einer Studiengruppe (RING+STRING), bei der partielle flexible Ringimplantate implantiert wurden und zusätzlich durch eine Korrektur des hinteren Papillarmuskels Richtung Sattelhorn als Naht zur Optimierung des subvalvulären Apparates, die Langzeitergebnisse aus der Kontrollgruppe (RING, alleinige Anuloplastiering-Implantation) gegenübergestellt und aufgearbeitet.

## 5.4 Lösungsansätze

### 5.4.1 Alfieri-Technik

Anfang der 1990er Jahre beschrieb eine Arbeitsgruppe um Alfieri et al eine chirurgisch einfach durchzuführende Methode der Mitralklappenrekonstruktion, bei der beide Mitralklappensegelränder durch eine Matratzennaht miteinander verbunden werden. Dadurch wird eine verbesserte Segelkoaptation erreicht. Ursprünglich wurde diese Technik für komplexe Fälle von Segelprolaps beschrieben; sie wurde jedoch auch vereinzelt bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz angewandt<sup>135</sup>. In der Regel kommt die Alfieri-Technik (auch edge-to-edge-repair oder bow-tie-repair genannt) als zusätzliches Verfahren bei residueller Mitralklappeninsuffizienz zur Anwendung, vor allem bei komplexen Jets, begleitend zur Ringanuloplastik. Die Naht wird an der jeweiligen Stelle des bestehenden Lecks positioniert: bei Leakage im mittleren Segment entsteht durch die mittige Naht die Form einer liegenden Acht („double orifice valve“); bei kommissurennahem Leck wird die Naht nach lateral kommissurennah verlagert und die Öffnungsfläche verkleinert (siehe Abbildung 24).

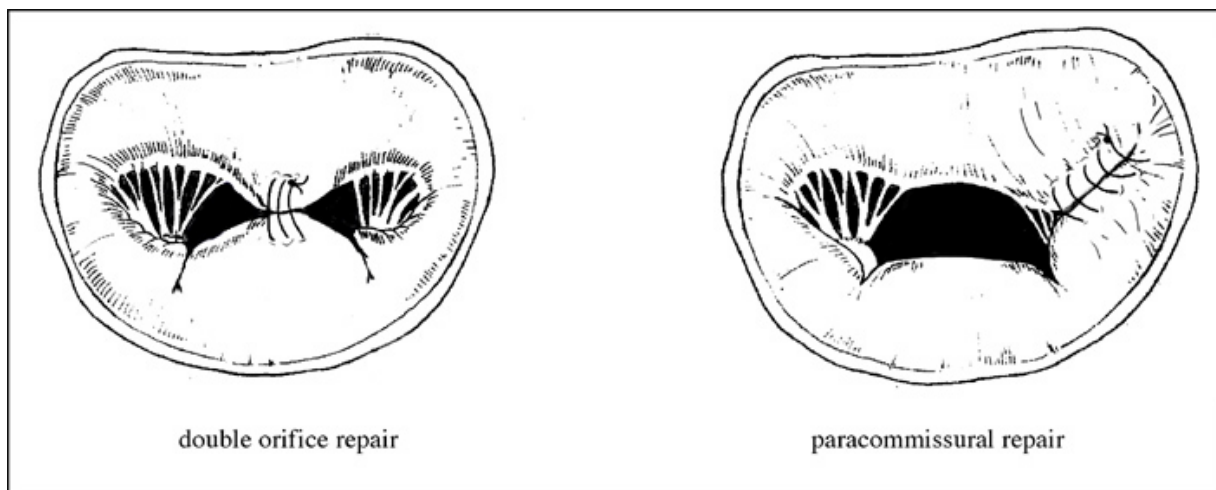


Abbildung 24: The cardiothoracic surgery network: Alfieri-Stitch<sup>136</sup>

Die Alfieri-Technik als alleiniges Rekonstruktionsverfahren bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz liefert ernüchternde Ergebnisse. Timek et al. konnte in einem Tierexperiment belegen, dass die singuläre Alfieri-Technik ohne Ringanuloplastik keine akute Mitralklappeninsuffizienz beheben kann<sup>137</sup>.

Kritiker befürchteten, dass durch diese Technik eine iatrogene Mitralklappenstenose hervorgerufen wird. Dies konnte jedoch tierexperimentell und klinisch durch Belastungsechokardiographie widerlegt werden<sup>138-140</sup>.

Aufgrund des permanenten mechanischen Stresses, der auf die applizierte Naht einwirkt, muss von einer eingeschränkten Langzeit-Haltbarkeit ausgegangen werden<sup>141;142</sup>. Tatsächlich zeigte sich in einem größeren Patientenkollektiv der Cleveland-Klinik (n=143), dass vor allem bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz die Alfieri-Technik bereits früh im Follow-up zu einer hohen Anzahl an Rezidiven führt<sup>143</sup>. Alfieri et al. sehen eine Rekonstruktion ohne die Verwendung der Alfieri-Technik als einzigen Risikofaktor für ein Versagen der Rekonstruktion<sup>144</sup>.

## **5.4.2 Perkutane Verfahren Mitraclip® und Koronarsinus-Anuloplastik**

### **5.4.2.1 Mitraclip®**

Die erste minimal-invasive Anwendung der Alfieri-Technik über einen perkutanen Zugang im linken Hemithorax wurde in einem Schafmodell evaluiert.<sup>145</sup> Unter echokardiographischer Kontrolle wurde mittels Klammernahtgerät die Alfieri-Naht über das linke Herzohr am schlagenden Herzen appliziert.

Das Prinzip der Alfieri-Technik kann heute als Türöffner der minimalinvasiven, perkutanen Rekonstruktionsverfahren bei Mitralklappeninsuffizienz angesehen werden<sup>146</sup>.

So wird das MitraClip®-System, dem ersten in Deutschland zugelassenen System zur Behandlung der Mitralinsuffizienz, heute erfolgreich bei Hochrisikopatienten als perkutanes Kathetervorgehen angewandt. Bei dem Eingriff entfällt der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. In Allgemeinanästhesie wird am schlagenden Herzen über einen Leistenvenen-Zugang die Mitralklappe, durch Zugang über den rechten zum linken Vorhof mit Fassen der beiden Mitralklappensegel, gerafft. Unter transösophagealer Echokardiographie wird der Clip an der Stelle der größten Undichtigkeit platziert. Es entsteht die sog. „double orifice valve“ (s.o. Abb. 24), genau wie bei der Alfieri-Technik. Der Eingriff dauert etwa solange wie eine

konventionelle Operation; die Patienten verlassen jedoch nach 1-2 Tagen die Klinik und sind nahezu wieder voll belastbar.

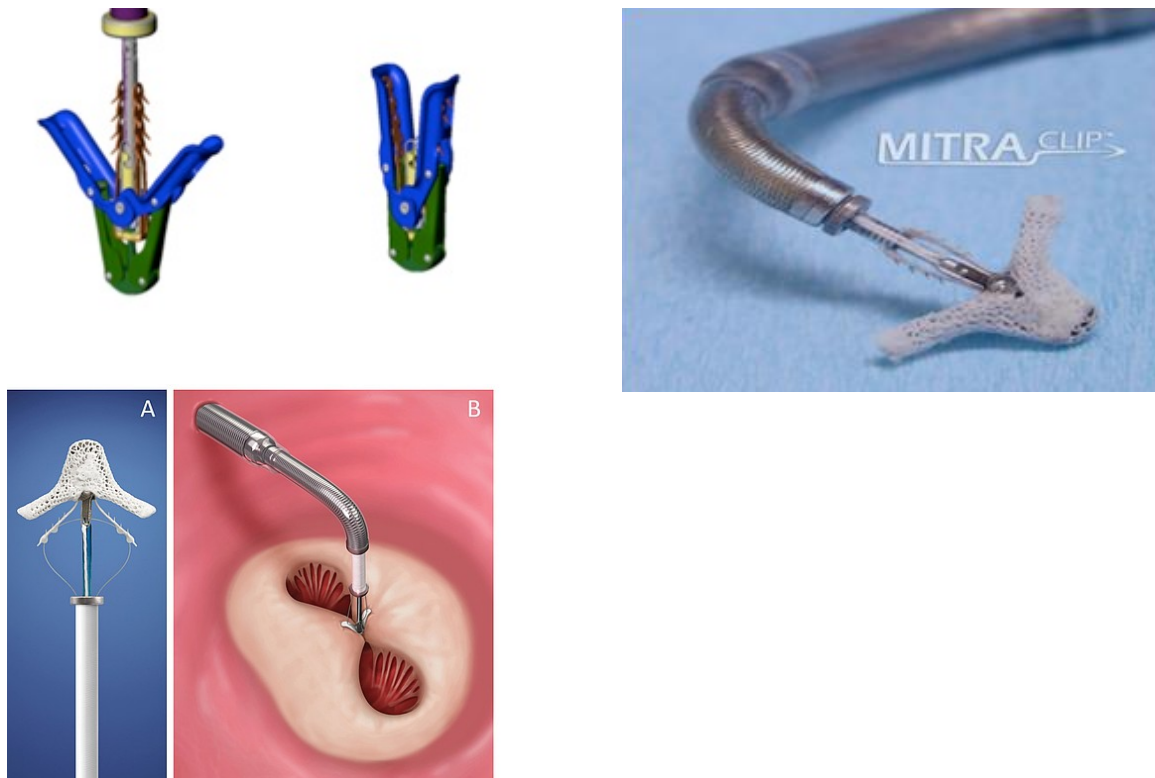


Abbildung 25: MitraClip® geöffnet/geschlossen und am Katheter<sup>149</sup>

Beide Verfahren, die interventionelle Mitralklappenreparatur und die Operation, wurden in der EVEREST-II-Studie miteinander verglichen. Die 1-Jahres-Ergebnisse wurden 2011 im New England Journal of Medicine publiziert, die 2-Jahres-Ergebnisse dagegen im American College of Cardiology (ACC) veröffentlicht. An dieser Studie nahmen 279 Patienten teil, die im Schnitt 66 Jahre alt waren und eine Mitralinsuffizienz der Grade 3+ und 4+ aufwiesen. Zwei Drittel der Patienten erhielten den MitraClip®.

Die 1-Jahres-Mortalitätsrate lag in beiden Gruppen bei 6%. Der Anteil der Therapieversager im Sinne einer residuellen Mitralklappeninsuffizienz Grad 3+ oder 4+ lag in beiden Gruppen bei circa 20%. Einen großen Unterschied gab es bei der Frührezidivrate mit der Notwendigkeit einer klassischen Mitralklappenrekonstruktion: knapp 20% der interventionell behandelten Patienten mussten konventionell

nachoperiert werden, wobei in der Gruppe der primär operierten Patienten nur 2% erneut operiert werden mussten. Im Follow-up schnitt die Gruppe der konventionell operierten Patienten im Hinblick auf die verbliebene Restinsuffizienz besser ab: nur 17% hatten eine Mitralinsuffizienz >2+, wobei knapp die Hälfte aller interventionell behandelten Patienten nach einem Jahr eine Restinsuffizienz >2+ aufwiesen.

Die 2-Jahres-Daten bestätigen die Einjahresdaten. 80% der interventionell behandelten Patienten waren nach einem Jahr frei von Reoperationen; sogar noch 78% nach zwei Jahren. Beide Verfahren bringen einen guten klinischen Nutzen, der Mitraclip® stellt eine sichere Alternative zur konventionellen Operation dar. Allerdings weist die Operation die besseren Langzeitergebnisse im Hinblick auf die Rezidivrate auf. Das interventionelle Verfahren ist vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko indiziert.<sup>150</sup>

#### 5.4.2.2 Koronarsinus-Anuloplastik

Die perkutane Anuloplastik durch Implantation eines klammerartigen Device im Koronarsinus wurde im Großtiermodell erfolgreich durchgeführt.<sup>151;152</sup> Eine erste klinische Anwendung wurde bei Patienten mit chronisch-ischämischer Mitralklappeninsuffizienz beschrieben.<sup>153</sup> Bei fünf Patienten konnte dadurch die Mitralklappeninsuffizienz von  $3.0 \pm 0.7$  auf  $1.6 \pm 1.1$  reduziert werden.

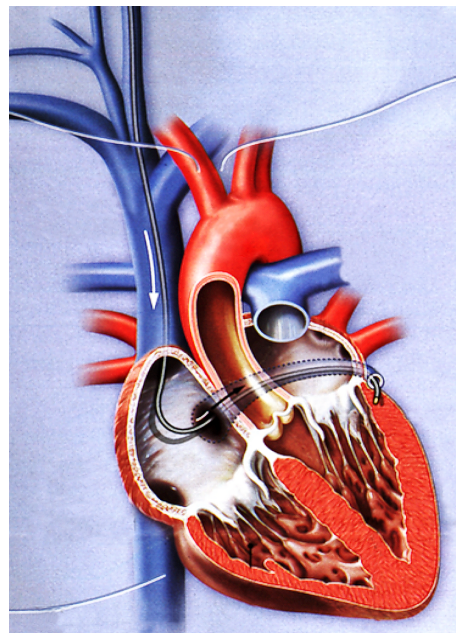


Abb. 26: Koronarsinus-Anuloplastik



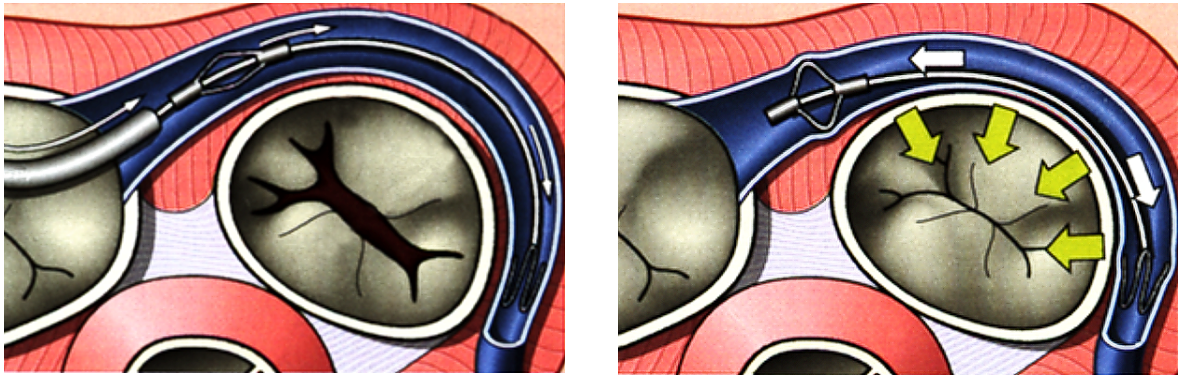


Abb. 27: Positionierung des Anuloplastik-Device im Koronarsinus und potentieller Wirkmechanismus

Ein Vorteil dieser Methode ist die geringe Invasivität mit Vermeidung der Belastung einer Operation. Dieses Katheterverfahren birgt jedoch ganz eigene, nicht unerhebliche Risiken: Perforation oder Thrombose des Koronarsinus sowie die mögliche Verletzung oder Okklusion durch Kompression des in anatomischer Nähe gelegenen Ramus circumflexus. Ein weiterer Nachteil scheint lediglich die Korrektur der Ringdilatation (Carpentier Typ I) zu sein - eine begleitende restriktive Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ IIIb) besteht dagegen weiterhin fort.

Des Weiteren hat der Koronarsinus keinerlei fibröse Verbindung zum Mitralanulus - so daß ein progredientes anuläres Remodeling mit Ringdilatation weiterhin möglich ist.

Harnek et al veröffentlichte 2011 erste 1-Jahres-Ergebnisse der EVOLUTION-I-Studie nach perkutaner Implantation des MONARC-Systems bei Mitralklappeninsuffizienz.

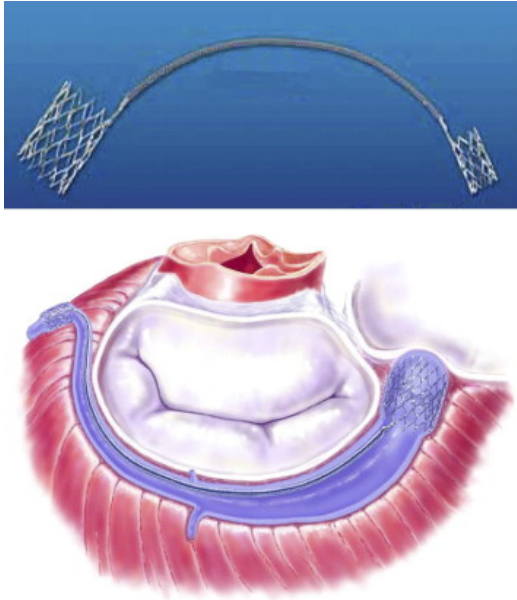


Abb. 28: MONARC™-System (Edwards-Lifesciences)<sup>154</sup>

Es wurden 72 Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz > Grad II von 8 teilnehmenden Zentren aus vier verschiedenen Ländern ausgewählt. Die Ergebnisse sind heute als Art Sicherheits- bzw. Machbarkeitsstudie zu werten. Das MONARC™-System kann eine bestehende Mitralklappeninsuffizienz reproduzierbar beheben. Ein großes Problem besteht jedoch in der Gefahr der Koronararterienkompression bei entsprechender anatomischer Disposition. Weitere Ergebnisse sind aus der 2008 begonnenen EVOLUTION-II-Studie zu erwarten.

### 5.4.3 Segelverlängerung

Dobre et al propagierte die Segelverlängerung des posterioren Mitralsegels zur Behebung der ischämischen Mitralinsuffizienz als additives Verfahren zur Ringanuloplastik. Das Prinzip beruht auf dem Schaffen von mehr Koaptationsfläche beider Segel. Mit einem Patch aus autologem Perikard wurde das posteriore Segel basisnah im P3-Segment verlängert (n=2).

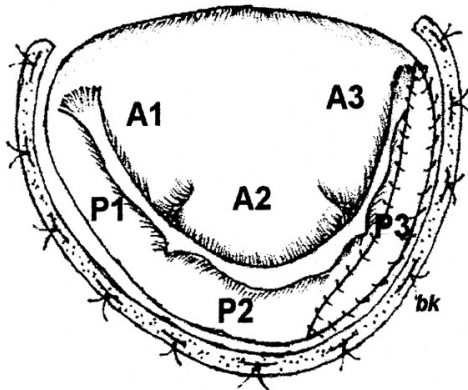
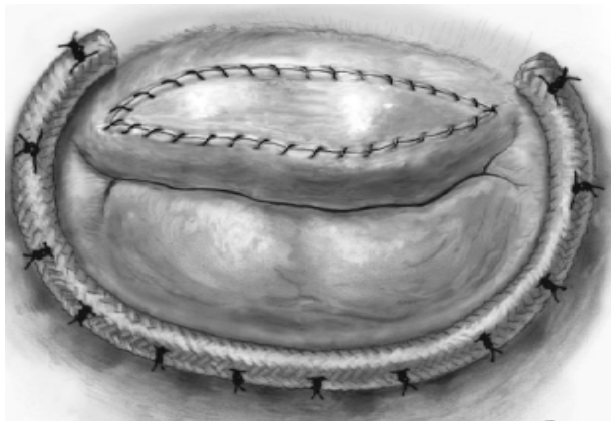


Abb. 29: Dobre et al. JTCVS 2000



Kincaid et al.<sup>155</sup> dagegen schlug eine Segelverlängerung des anterioren Mitralklappensegels mit bovinem Perikard vor - ebenfalls als additive Technik in Kombination mit einer Ringanuloplastik (n=25).

Abb. 30: Kincaid et al. ATS 2004

De Varennes et al berichtete 2009 positive Ergebnisse dieser Technik in einer größeren Patientenserie (n=44) mit schwerer Grad 4+ Mitralinsuffizienz und Carpentier Typ IIIb restriktiver Segelbeweglichkeit. Der Eingriff wurde in Kombination mit einer Ringanuloplastie und mit oder ohne Myokardrevaskularisation durchgeführt. Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 38 Monate. Die Freiheit von relevanter Rezidiv-Mitralinsuffizienz betrug 90% nach zwei Jahren. Ebenfalls 90% dieser Patienten wurden nach zwei Jahren NYHA I eingestuft.<sup>156</sup>

#### 5.4.4 Durchtrennen sekundärer Chordae

Bei diesem Ansatz ist der subvalvuläre Apparat Ziel der chirurgischen Intervention. In einem Schafmodell wurde durch Durchtrennen sekundärer Chordae tendinae die subvalvuläre Geometrie verändert und eine ischämische Mitralinsuffizienz verringert. Messas et al zielte damit primär auf die restriktive Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ IIIb) ab.<sup>157;158</sup>

Nach Induktion eines ischämischen Insultes wurde in einem Schafmodell unter extrakorporaler Zirkulation am kardioplegen Herzen sekundäre Chordae tendinae zum zentralen Teil des anterioren Mitralklappensegels unter Sicht durchtrennt. Nach Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation und Volumenbelastung wurden die Messungen durchgeführt. Es zeigte sich eine verminderte Regurgitationsfraktion und verminderte Insuffizienz-Öffnungsfläche. Die Form des anterioren Mitralsegels normalisierte sich. Das Durchtrennen sekundärer Chordae hatte keinen Einfluss auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder das Mitralinsuffizienzsignal  $dP/dt$  (als Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels)<sup>157</sup>

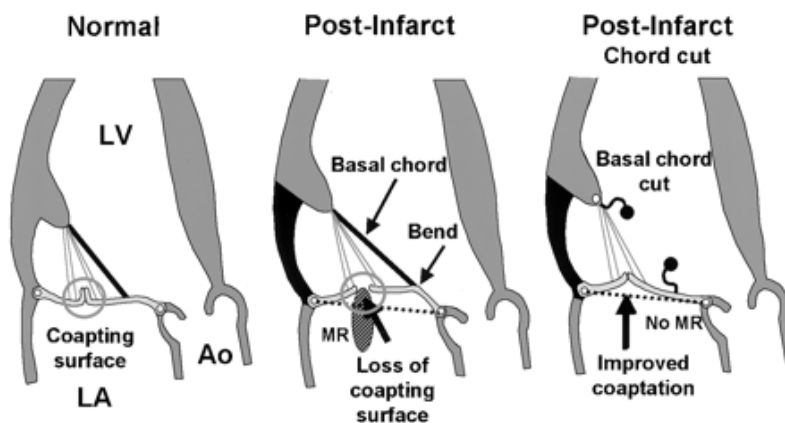


Abb. 31: Messas et al. CIRC 2001

Diese Technik konnte in einem Schafmodell einer chronisch-ischämischen Mitralklappeninsuffizienz bestätigt werden.

Kürzlich veröffentlichten Murashita et al erste Zwischenergebnisse einer kleinen Studie, bei der das outcome einer Studiengruppe (n=15), bei der eine Ringanuloplastie (undersized) in Kombination mit dem Durchtrennen sekundärer

Chordae tendinae, mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe (n=35), bei der eine alleinige Ringanuloplastie durchgeführt wurde, verglichen wird. Allerdings werden ernüchternde Ergebnisse beschrieben. Das Durchtrennen sekundärer Chordae als zusätzliches Verfahren zur Ringanuloplastie ist gut geeignet für befriedigende Kurzzeit-Ergebnisse. Leider kommt es bei vorbestehender schwerer Mitralsuffizienz mit „leaflet tethering“ und großen „tenting-Höhen“ zu einer inadäquat hohen Anzahl an Rezidiv-Mitralsuffizienzen.<sup>159</sup>

#### 5.4.5 Papillarmuskelreposition

Hung et al.<sup>160</sup> konnten in einer tierexperimentellen Studie den Effekt einer externen Papillarmuskelreposition zeigen: ein aufblasbarer Ballon wurde epikardial über dem Infarktareal platziert, anschliessend eine Myokardischämie induziert. Vier Wochen nach dem Infarkt konnte eine chronisch-ischämische Mitralklappeninsuffizienz unter echokardiographischer Kontrolle durch Füllen des epikardial gelegenen Ballons verringert werden.

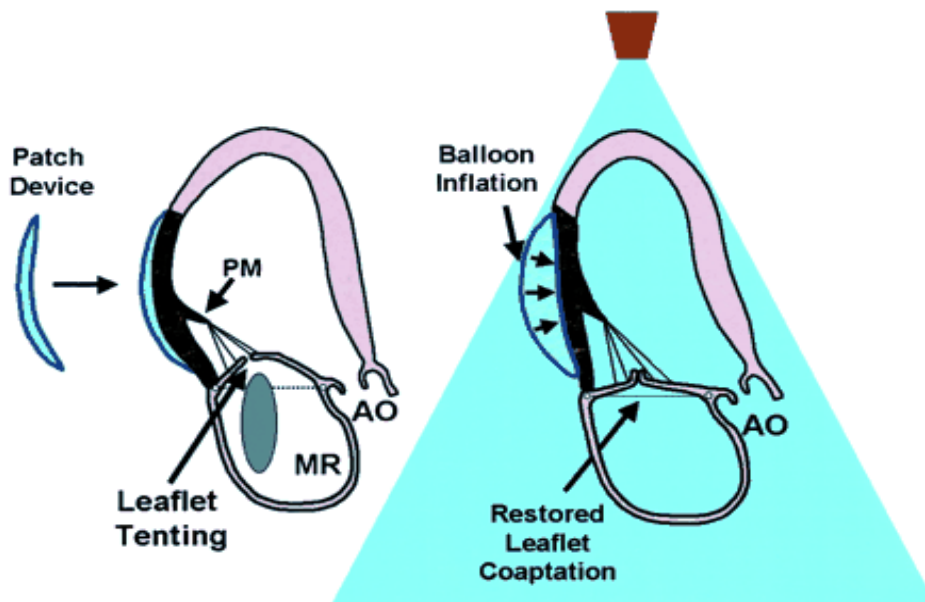


Abb. 32: Hung et al. Circulation 2002

Timek et al.<sup>61</sup> untersuchten in einem Schafmodell eine innere Papillarmuskelreposition: Beide Papillarmuskel-Spitzen (des hinteren und vorderen

Papillarmuskels) wurden mittels einer Naht adaptiert. Das Entstehen einer akuten ischämischen Mitralklappeninsuffizienz konnte jedoch durch dieses Verfahren nicht verhindert werden.

Hvass<sup>161</sup> et al. konnte erfolgreich durch Zusammenführen beider Papillarmuskeln ('papillary muscle sling') eine ischämische Mitralinsuffizienz verringern (n=10). Dabei wurde durch Implantation einer Goretex-Prothese um beide Papillarmuskeln in Kombination mit einer Ringanuloplastik die Mitralinsuffizienz korrigiert. In einem Follow-up bis 24 Monate zeigte sich keine Mitralklappeninsuffizienz  $\geq$  II.

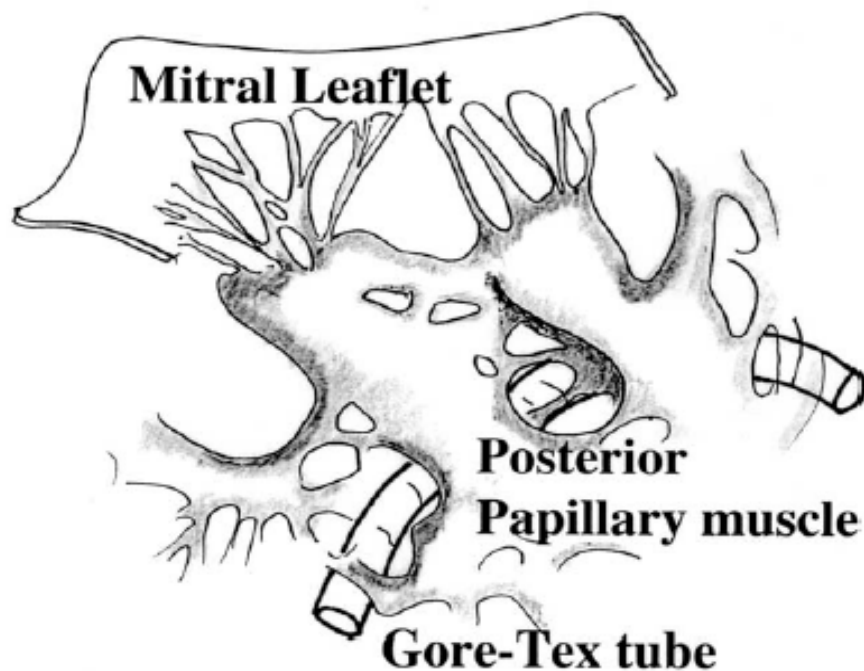


Abb. 33: Hvass et al. ATS 2003

Das Coapsys-Device (Myocor®, Inc, USA) ist eine transventrikuläre subvalvuläre Ligatur, die zwischen zwei epikardial gelegenen Polstern gespannt wird. Die beiden gegenüberliegenden Areale des Ventrikels werden aneinander genähert und damit die Form des linken Ventrikels in der kurzen Achse verändert. Damit erreicht man eine Kombination aus Reduktion des septal-lateralen Durchmessers des Mitralkringes und Reposition des posterioren Papillarmuskels. Hiermit lässt sich eine ischämische Mitralsuffizienz effektiv verringern.

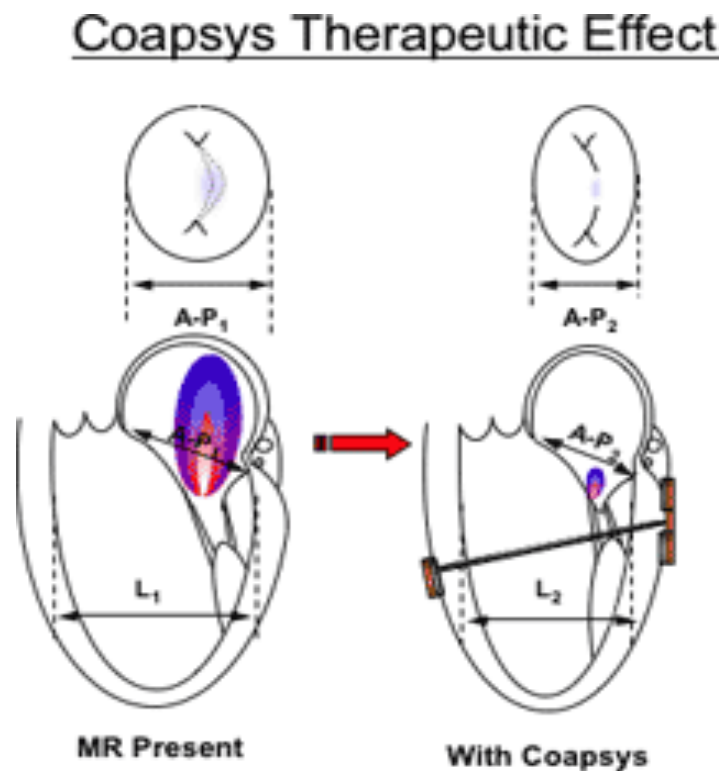


Abb. 34: Coapsys (Myocor®)

Bei dilatativer Kardiomyopathie<sup>162-164</sup> hoffte man mit dieser Technik, die erhöhte Wandspannung (nach dem LaPlace-Gesetz) herabzusetzen und den myokardialen Sauerstoffverbrauch dadurch zu reduzieren. In einem Hundemodell einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz auf dem Boden einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie konnte die Mitralklappeninsuffizienz effektiv reduziert werden<sup>165;166</sup>.



Abb. 35: Coapsys Device (Myocor®)

Kron<sup>15</sup> et al. verfolgten einen anderen Ansatz in einer kleinen Studiengruppe (n=18): Eine doppelt armierte Prolene-Naht wurde durch die Papillarmuskelspitze gestochen und dorsal der posterioren Kommissur durch den Anulus herausgeführt. Dadurch wurde die Richtung des hinteren Papillarmuskels in Richtung auf die posteriore Kommissur im Sinne einer internen Reposition verändert. Dieser Eingriff wurde bei Patienten mit Zustand nach Hinterwandinfarkt und ischämischer Mitralklappeninsuffizienz Grad II und III durchgeführt und erfolgte jeweils in Kombination mit einer Ringanuloplastik (partielle, flexible Ringimplantate der Größe 26 oder 28 mm) - die Anlage der Naht erfolgte *vor* Ringimplantation am kardioplegen Herzen. In einem Follow-up von 2 Monaten hatten 15 der Patienten keine Restinsuffizienz - bei drei Patienten zeigte sich eine Restinsuffizienz Grad 0 - I.

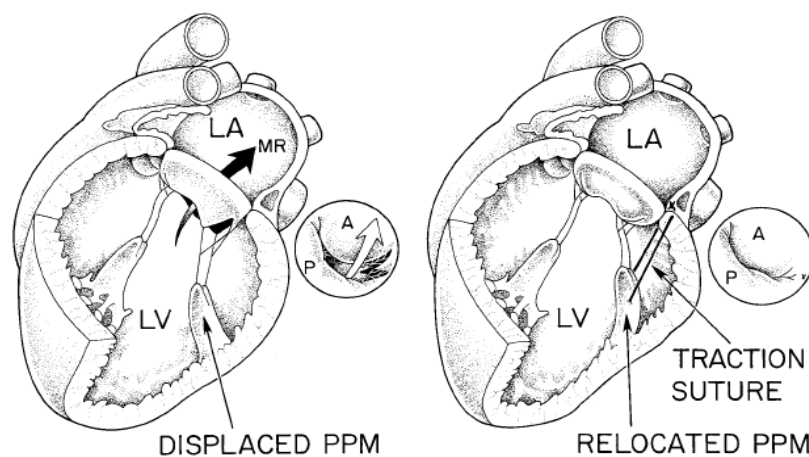


Abb. 36: Kron et al. ATS 2002



## **5.5 Diskussion der Resultate**

### **5.5.1 Allgemeine Limitationen**

Der größte Nachteil dieser Studie ist die Tatsache, dass sie als prospektiv nicht-randomisiert angelegt ist. Der Idealfall wäre eine kontrollierte prospektive und randomisierte Untersuchung, welche die Ergebnisse der verschiedenen Therapieansätze wie alleiniger CABG (coronary artery bypass graft), CABG+RING-Implantation, CABG+RING+STRING miteinander vergleicht. Desweiteren könnte man zusätzlich weitere kleine Untergruppen bilden – komplette Anuloplastieringe vs. partielle Anuloplastieringe, rigide Ringe vs. Flexible oder aggressives downsizing der Ringe versus moderates downsizing. Dieser sehr aufwändige Ansatz hätte sicherlich den größten wissenschaftlichen Einfluss.

Allerdings ist dieser ideale Ansatz mit unseren gegebenen klinischen Voraussetzungen kaum praktikabel.

Aus diesem Grund wurden für unsere klinische Kontrollgruppe 30 gematchte Patienten retrospektiv rekrutiert. Haupteinschlusskriterium für die Studiengruppe und Kontrollgruppe gleichermassen war die durch präoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) quantifizierte „tenting“-Höhe von mehr als 10mm. Zudem wurden die jeweils 30 Patienten der Studien- und Kontrollgruppe hinsichtlich der prä- und perioperativen Parameter gematcht.

Ein weiterer potentiell limitierender Faktor ist, dass bei unserer Follow-up-Datenerfassung mittels Echokardiographie lediglich der Grad der vorliegenden Mitralinsuffizienz ermittelt wurde. Bekanntermaßen sind die Untersuchungsergebnisse durch Sonographie stark vom jeweiligen Untersucher und dessen klinische Erfahrung abhängig. Genauer wäre der Vergleich der Parameter des Regurgitationsvolumens oder die exakte Klappenöffnungsfläche, verbunden mit einer Gradeinteilung. Allerdings finden sich bei der ischämischen Mitralinsuffizienz oft komplexe Regurgitaton-Jets, die nur schwer zu quantifizieren sind. Als optimale Methode zur postoperativen Quantifizierung einer vorliegenden Mitralinsuffizienz als Follow-up-Untersuchung ist sicherlich die invasive Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie transösophageale Echokardiographie anzusehen – jedoch auch praktischen- und vor allem ethischen Gründen nicht durchführbar.

Als alleiniger Parameter zur Quantifizierung des „reverse modeling“ wurde der enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Durchmesser erhoben. Auch dieser Wert ist stark untersucherabhängig. In unserer Studie wurden jedoch nur sehr wenige solcher follow-up-Daten von „Dritten“ erhoben; dies waren weit entfernt lebende Patienten, die von ihren betreuenden Kardiologen in unserem Auftrag nachuntersucht wurden.

Dennoch ist die Messung von LV-Diametern, insbesondere bei eingeschränkten Untersuchungsbedingungen (Adipositas, COPD), der solideste zu erhebende Echo-Parameter. Funktionelle Kapazitätsmessungen wie z.B. Spiroergometrie sowie die Bestimmung humoraler Marker wie das BNP oder weitere molekularbiologische Methoden zur Quantifizierung der assoziierten Herzinsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Die Quantifizierung der Mitralinsuffizienz erfolgte im Wesentlichen mittels Bestimmung der Relation aus Jetfläche und Atrium sowie Messung der Vena contracta als valide Messmethode bei teils komplexen Regurgitationsjets. Auf die Verwendung weiterer Messmethoden zur genaueren Charakterisierung der Restriktion (PML-Winkel, distaler AML-Winkel, Papillarmuskelabstand, sphericity-index) wurde ebenfalls verzichtet, da sich aus unserer Sicht die Bestimmung der Tenting-Höhe als zuverlässigster Parameter erwies.

Zur genaueren Quantifizierung des „reverse modeling“ könnte man in Zukunft zusätzlich die Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) verwenden.

### **5.2.2 Zusammenfassung der Thematik**

Wie bereits eingangs erwähnt ist die chronisch ischämische Mitralinsuffizienz eine häufige und klinisch bedeutsame Komplikation nach Myokardinfarkt.

Dies führt über verschiedene Pathomechanismen zu einer globalen Herzinsuffizienz und mündet in ein<sup>8</sup> kombiniertes Vorwärts- und Rückwärtsversagen – insgesamt verbunden mit einem sehr schlechten outcome<sup>1</sup>.

Obwohl es auf diesem Gebiet zahlreiche Fortschritte zu verbuchen gibt, stellt die chronisch ischämische Mitralinsuffizienz für die klinische Praxis weiterhin ein komplexes Problem dar.

Wir wissen, dass die Pathogenese der ischämischen Mitralinsuffizienz zum einen auf der Mitralring-Dilatation (Carpentier Typ I)<sup>94;123</sup>, zum anderen auf einer Dislokation

des posterioren Papillarmuskels mit restriktiver Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ III), beruht<sup>17</sup>.

Die Korrektur der Mitralingdilatation wird standardmäßig mit Anuloplastierungen, die in verschiedensten Varianten (*rigide/flexibel, geschlossen/partiell*) vorliegen, durchgeführt. Gorman et al. konnte belegen, dass *geschlossene „undersized“* Anuloplastierungen die ischämische Mitralsuffizienz verringern<sup>123</sup>. Timek et al. und Tibayan et al. unterstützen mit ihren Ergebnissen einer experimentellen Arbeit über das lateral-septale „cinching“ zur Verringerung des septal-lateralen Ventrikeldurchmessers die Hypothese, dass *„undersized“* Anuloplastierungen zur Verringerung des Durchmessers den entscheidenden Vorteil bieten<sup>58;122</sup>.

Die besten Ergebnisse konnten mit *geschlossenen rigiden oder semirigiden „undersized“-Ringen* erzielt werden: Duke und Leiden et al. erzielten damit Rezidivraten kleiner als 2%<sup>6-8</sup>. Andere Zentren hingegen beobachteten diesbezüglich Rezidivraten von bis zu 30% - allerdings bei Verwendung von *partiellen flexiblen* Anuloplastie-Ringen<sup>2-5</sup>.

Diese starke Divergenz der Ergebnisse muss kritisch betrachtet werden, da nur in sehr wenigen Studien der Grad der restriktiven Segelbeweglichkeit (sprich Carpentier Typ III) vor Rekonstruktion erhoben wurde. Es liegen lediglich Informationen zur Morphologie der Regurgitationsjets vor, die bei exzentrischen Jets indirekt den Rückschluss auf eine vorliegende restriktive Segelbeweglichkeit erlauben. In einer Untersuchung aus Leiden beispielsweise wurden wie oben erwähnt Rezidivraten von weniger als 2% beobachtet – allerdings wiesen auch nur 15% dieser Patienten präoperativ exzentrische Jets auf (=restriktive Segelbeweglichkeit)<sup>8</sup>. Das heißt, dass hier primär eine Ringdilatation korrigiert wurde – interessant wären Ergebnisse bei Patienten mit einer hochgradigen Mitralsuffizienz verbunden mit einer restriktiven Segelbeweglichkeit. In einer späteren Arbeit dieser Arbeitsgruppe fand sich dann tatsächlich eine Rezidiv-Mitralsuffizienz-Rate von 19%.<sup>167</sup>

Die restriktive Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ III) bei ischämischer Mitralsuffizienz kann als Hauptrisikofaktor für ein Therapieversagen nach RING-Implantation angesehen werden<sup>4;5;9;10;168</sup>. Diese Restriktion wird durch eine Dislokation des posterioren Papillarmuskels (pPM) hervorgerufen<sup>16;169</sup>.

Obwohl die alleinige RING-Anuloplastie die valvuläre und subvalvuläre Geometrie zu korrigieren vermag<sup>21</sup>, zielt sie jedoch primär auf die Mitralingdilatation ab. Sogar die

als einfache „undersized“ Mitralring-Korrektur propagierte Lösung einer RING-Implantation vermag das subvalvuläre Problem nicht zu lösen<sup>4;5;9;170</sup>. In diesen Zusammenhang steht die Arbeit von Calafiore et al.: Sie unterschieden gute und schlechte Kandidaten für eine Mitralklappenrekonstruktion anhand der jeweilig gemessenen „Tenting-Höhe“ – ein Parameter für die restriktive Segelbeweglichkeit. Bei Kandidaten mit einer „Tenting-Höhe“ von mehr als 10mm wurde ein Mitralklappenersatz durchgeführt. Im Vergleich hierzu die Ergebnisse unserer aktuellen Untersuchung: Wir identifizierten Patienten mit ischämischer Mitralinsuffizienz und einer „Tenting-Höhe“ von mehr als 10mm ebenfalls als Hochrisikogruppe für ein Therapieversagen, sprich Rezidiv-Insuffizienz. Wir führten jedoch keinen Klappenersatz durch, sondern verwendeten hier zusätzlich zur RING-Implantation eine transventrikuläre Naht von der Spitze des pPM zum Trigonum fibrosum dexter/Sattelhorn (STRING) zur Korrektur der subvalvulären Geometrie.

Im Folgenden werden nochmals die zusätzlich zur RING-Implantation angewandten Techniken – wenn auch teilweise nur experimentell belegt – aufgezeigt:

1. Die *Alfieri-Technik* zeigte entmutigende Ergebnisse (Cleveland-Clinic)<sup>143</sup>.
2. Die *Segelverlängerung des posterioren Mitralsegels* – wenn auch technisch sehr anspruchsvoll - wurde erfolgreich in kleinen Fallstudien durchgeführt. Es fehlen leider Daten einer größeren Patientenkohorte<sup>11</sup>.
3. Das *Durchtrennen sekundärer Chordae* wurde ursprünglich von Messas et al. in einem experimentellen Ansatz beschrieben<sup>157</sup>. Borger et al. konnte in einer Studie zeigen, dass die Rezidivrate durch das Durchtrennen sekundärer Chordae als zusätzliche Option zur RING-Implantation von 37% (Kontrollgruppe) auf 15% (Studiengruppe) gesenkt wurde. Allerdings werden die Auswirkungen auf den linken Ventrikel durch das Durchtrennen sekundärer Chordae kontrovers diskutiert<sup>13;14</sup>. Bei Patienten mit vorbestehender schwerer linksventrikulärer Dysfunktion scheinen diese Auswirkungen noch gravierender zu sein.

4. Neue *RING-Designs* wie der neue Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix RING (Edwards LifeSciences) versuchen durch ihre Geometrie die restriktive Segelbeweglichkeit zu beeinflussen – mit guten Ergebnissen<sup>171</sup> (siehe Kapitel 5.2.2.3.1 Ringdesign). Leider hatten nur 19% der Patienten dieser multizentrischen Studie eine Tenting-Höhe > 11mm.

Die restriktive Segelbeweglichkeit und dessen echokardiographisches Pendant der „Tenting-Höhe“ gelten als Marker für den Schweregrad einer ischämischen Mitralinsuffizienz. Ursächlich ist der vergrößerte Abstand zwischen der Spitze des pPM und des Klappenringes<sup>20</sup>. Kron et al. propagierte als Erster die chirurgische Korrektur des dislozierten pPM<sup>15</sup>: hierbei wurde am kardioplegen Herzen nach RING-Anuloplastie der hintere Papillarmuskel durch eine transventrikuläre Naht Richtung posterior am rechten Trigonum fibrosum dexter korrigiert. Die exakte Korrekturrichtung der Naht wurde u.a. von Tibayan et al. sowie Langer et al. in einem Schafmodell mit akuter ischämischer Mitralinsuffizienz verfeinert<sup>16;17</sup>.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen entwickelten Langer et al. das neue Konzept RING+STRING<sup>18</sup>. Im Unterschied zur Kron-Technik erlaubte dieser Ansatz eine subvalvuläre Korrektur durch posteriore Papillarmuskelreposition zum mitt-septalen Anulus (Sattelhorn) am *gefüllten, schlagenden* Herzen. Aus operationstechnischer Sicht birgt der Zugang über eine Atriotomie die Gefahr, versehentlich beim Verankern der transventrikulären Naht eine Aortenklappentasche mitzufassen und so eine iatrogene Aortenklappeninsuffizienz zu verursachen. Bei unserem Ansatz wurde der subvalvuläre Apparat über eine horizontale Aortotomie dargestellt. Diese bietet eine gute Sicht auf den subvalvulären Apparat der Mitralklappe und erlaubt die Platzierung der Haltenaht vom pPM kommend im mitt-septalen Teil des Klappenringes (Sattelhorn) unter Sicht. Die endgültig anliegende Nahtspannung wurde unter TEE-Kontrolle (transösophageale Echokardiographie) am gefüllten, schlagenden Herzen optimiert<sup>18</sup>.

Mit dieser Technik lassen sich einerseits die funktionelle Mitralinsuffizienz, verbunden mit postoperativ geringen Rezidivraten bei präoperativer schwerer MI und einer „Tenting-Höhe“ von mehr als 10mm, beseitigen; zum anderen kann der „reverse modeling“ Prozess verhindert werden.

Ein weiterer Vorteil dieser einfach anzuwendenden STRING-Technik ist die Tatsache, dass die Gesamt-Aorten-Klemmzeit nur geringfügig verlängert wird- bei Hochrisiko-Patienten ein nicht zu unterschätzender Faktor. Aus unserer begrenzten Erfahrung mit der Technik der Segelverlängerung des posterioren Segels können wir sagen, dass diese Technik zwar effektiv erscheint, jedoch als technisch höchst anspruchsvoll einzustufen ist. Im Gegensatz zur einfachen und schnellen STRING-Technik, die von uns weiterhin favorisiert wird. Die dritte angewandte Technik des „chordal cutting“ verlängert die Aortenabklemmzeit nur geringfügig. Es verbleibt jedoch die Sorge um nachhaltige Folgen für die linksventrikuläre Funktion – insbesondere bei schwer eingeschränkter Pumpfunktion.

Wie bereits Calafiore et al. eine „Tenting-Höhe“ von mehr als 10mm als Obergrenze für eine Rekonstruktion sah, haben wir diese willkürliche Grenze übernommen: In der Studiengruppe RING+STRING wurde bei einer „Tenting-Höhe“ von mehr als 10mm die adjuvante STRING-Technik angewandt. Aus vorherigen Studien durch McGee et al., Tahta et al., Matsunaga et al., Hung et al. ist bekannt, dass bei solchen Risikopatienten mit einer „Tenting-Höhe“ von mehr als 10mm die Rezidivrate für Mitralinsuffizienz bei mehr als 30% liegt.

Unsere Ergebnisse fielen deutlich positiver aus: Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Studiengruppe RING+STRING bei 89%, in der gematchten Kontrollgruppe RING bei 73% ( $P=0,13$ ), die Rezidivfreiheit (Mitralinsuffizienz > Grad II) in der Studiengruppe RING+STRING nach einem Zeitraum von im Mittel 26 Monaten (kürzester: 5 Monate, längster: 48 Monate) bei 94% und 71% in der Kontrollgruppe RING (Follow-Up-Zeitraum im Mittel 69 Monate (kürzester Zeitraum 23 Monate, längster Zeitraum 82 Monate)).

Auf diese Ergebnisse basierend empfehlen wir den Rekonstruktionsansatz RING+STRING bereits bei Patienten mit einer „Tenting-Höhe“ <10mm anzuwenden, allerdings bei zusätzlichem Vorliegen von bestimmten Begleiterkrankungen wie linksventrikuläre Dysfunktion, Zustand nach posterolateralem Myokardinfarkt mit moderater Segelbeweglichkeit mit einer „Tenting-Höhe“ zwischen 7 und 9mm.

In der vorliegenden Studie war die Bestätigung unserer Hypothese, dass die Korrektur des subvalvulären Apparates bei schwerer restriktiver Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ IIIb) ausschlaggebend für die Rezidivfreiheit ist, vorrangig von Interesse. Aus diesem Grunde wurde bewusst auf die Verwendung von *geschlossenen, rigiden* Anuloplastie-Ringen verzichtet, um keine

Ergebnisverfälschung zu erhalten. Wir implantierten also *moderat-„undersized“ partielle flexible* Anuloplastieringe, wohl bewusst der bescheidenen Ergebnisse aus der Kontrollgruppe RING (Reoperationsrate 7%, Rezidiv-Mitralinsuffizienz > Grad II 27%). Durch dieses Studiendesign wurde die Bedeutung der Korrektur der subvalvulären Komponente herausgestellt.

### 5.2.3 Fazit

Lediglich ein Patient der Studiengruppe RING+STRING zeigte ein operationsbedürftiges Frührezidiv mit einer Mitralinsuffizienz > Grad II; hervorgerufen durch einen A1-Prolaps durch Chorda-Elongation. Hier zeigte sich intraoperativ jedoch kein Zusammenhang mit der STRING-Technik. Die Exkursion des anterioren Mitralsegels (AML) wurde durch die angelegte STRING-Naht nicht beeinträchtigt.

Durch Kombination von RING+STRING könnte ein zu aggressives „downsizing“ der Ringimplantate mit den entsprechenden negativen hämodynamischen Nebenwirkungen (funktionelle Mitralklappenstenose) vermieden werden<sup>172</sup>.

Des Weiteren konnten keine pathologisch erhöhte systolische Druckgradienten über der durch RING+STRING rekonstruierten Mitralklappe nachweisen – sicherlich ein Verdienst des angewandten nur moderaten „downsizing“ der Anuloplastieringe. Zu aggressives „downsizing“ führt sicherlich zu einer erheblichen hämodynamischen Beeinträchtigung<sup>172</sup>.

Aussagen zur Langzeit-Haltbarkeit von RING+STRING können wir durch unser limitiertes Follow-up (im Mittel 26 Monaten (kürzester: 5 Monate, längster: 48 Monate)) nicht treffen. Allerdings konnten wir in diesem Zeitraum keinen Therapieversager durch Nahtausriss beobachten.

Auch eine Verkalkung oder Beschädigung des anterioren Mitralsegels (AML) durch die STRING-Naht konnte während des gesamten Follow-up nicht gefunden werden.

Trotz der hier vorliegenden sehr positiven Resultate bleiben Langzeit-Follow-up Ergebnisse abzuwarten, um die breite klinische Bedeutung des Rekonstruktionsansatzes RING+STRING zu belegen.

Unsere Ergebnisse lassen in einem limitierten Follow-Up folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Die Kombination aus RING+STRING ist eine erfolgreiche Rekonstruktionstechnik der Mitralklappe bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz bei Hochrisikopatienten mit schwerer restriktiver Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ IIIb).
2. Die Korrektur des subvalvulären Apparates durch Reposition des posterioren Papillarmuskels verbessert signifikant das „reverse-modeling“ des linken Ventrikels.
3. Die Rezidivrate für Mitralinsuffizienz nach Rekonstruktion durch RING+STRING ist signifikant niedriger als durch alleinige RING-Rekonstruktion.



## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:260-67.
2. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F *et al.* Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:916-24.
3. Tahta SA, Oury JH, Maxwell JM, Hiro SP, Duran CM. Outcome after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:11-18.
4. Matsunaga A, Tahta SA, Duran CM. Failure of reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation . *J Heart Valve Dis.* 2004;13:390-97.
5. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM *et al.* Mechanism of Recurrent Ischemic Mitral Regurgitation After Annuloplasty: Continued LV Remodeling as a Moving Target. *Circulation* 2004;110:II85-II90.
6. Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, Honeycutt E, Williams ML, Swaminathan M *et al.* Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;86:735-44.
7. Glower DD, Tuttle RH, Shaw LK, Orozco RE, Rankin JS. Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:860-68.
8. Bax JJ, Braun J, Somer ST, Klautz R, Holman ER, Versteegh MI *et al.* Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004;110:II103-II108.
9. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:782-91.
10. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B *et al.* Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation* 2005;112:I396-I401.
11. Dobre M, Koul B, Rojer A. Anatomic and physiologic correction of the restricted posterior mitral leaflet motion in chronic ischemic mitral regurgitation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2000;120:409-11.

12. Borger MA, Murphy PM, Alam A, Fazel S, Maganti M, Armstrong S *et al.* Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1483-92.
13. Rodriguez F, Langer F, Harrington KB, Tibayan FA, Zasio MK, Cheng A *et al.* Importance of mitral valve second-order chordae for left ventricular geometry, wall thickening mechanics, and global systolic function. *Circulation* 2004;110:II115-II122.
14. Messas E, Yosefy C, Chaput M, Guerrero JL, Sullivan S, Menasche P *et al.* Chordal cutting does not adversely affect left ventricle contractile function. *Circulation* 2006;114:I524-I528.
15. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann.Thorac.Surg.* 2002;74:600-01.
16. Tibayan FA, Rodriguez F, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT *et al.* Geometric Distortions of the Mitral Valvular-Ventricular Complex in Chronic Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation* 2003;108:II116-II121.
17. Langer F, Rodriguez F, Ortiz S, Cheng A, Nguyen TC, Zasio MK *et al.* Subvalvular repair: the key to repairing ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2005;112:I383-I389.
18. Langer F, Schafers HJ. RING plus STRING: papillary muscle repositioning as an adjunctive repair technique for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:247-49.
19. Langer, F., Kuniyara T., and Hell K. RING+STRING Successful Repair Technique For Ischemic Mitral Regurgitation With Severe Leaflet Tethering. *Circulation* . 2009.
20. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction : A Quantitative Clinical Study. *Circulation* 2000;102:1400-06.
21. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Liang D, Daughters GT, Ingels NB *et al.* Mitral suture annuloplasty corrects both annular and subvalvular geometry in acute ischemic mitral regurgitation. *J.Heart Valve Dis.* 2004;13:414-20.
22. World Health Organization, Fact sheet N 317. Cardiovascular diseases (CVDs), <http://www.who.int/>. 9-1-2009.
23. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachenstatistik, <http://www.destatis.de>. 2009.
24. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-89.
25. Gerd HEROLD und Mitarbeiter. Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung. 2007.

26. Maisel AS, Gilpin EA, Klein L, Le Winter M, Henning H, Collins D. The murmur of papillary muscle dysfunction in acute myocardial infarction: clinical features and prognostic implications. *Am.Heart J.* 1986;112:705-11.
27. Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Friemark D *et al.* Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 2000;86:903-07.
28. Barzilai B, Gessler C, Jr., Perez JE, Schaab C, Jaffe AS. Significance of Doppler-detected mitral regurgitation in acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1988;61:220-23.
29. Barzilai B, Davis VG, Stone PH, Jaffe AS. Prognostic significance of mitral regurgitation in acute myocardial infarction. The MILIS Study Group. *Am.J.Cardiol.* 1990;65:1169-75.
30. Heikkila J. Mitral incompetence complicating acute myocardial infarction. *Br.Heart J.* 1967;29:162-69.
31. Loperfido F, Biasucci LM, Pennestri F, Laurenzi F, Gimigliano F, Vigna C *et al.* Pulsed Doppler echocardiographic analysis of mitral regurgitation after myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1986;58:692-97.
32. Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group. *Ann.Intern.Med.* 1992;117:10-17.
33. Lehmann KG, Francis CK, Sheehan FH, Dodge HT. Effect of thrombolysis on acute mitral regurgitation during evolving myocardial infarction. Experience from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993;22:714-19.
34. Leor J, Feinberg MS, Vered Z, Hod H, Kaplinsky E, Goldbourt U *et al.* Effect of thrombolytic therapy on the evolution of significant mitral regurgitation in patients with a first inferior myocardial infarction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993;21:1661-66.
35. Tcheng JE, Jackman JD, Jr., Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS *et al.* Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann.Intern.Med.* 1992;117:18-24.
36. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, Harrell FE, Jr., Reves JG, Hinohara T *et al.* Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation* 1988;78:151-159.
37. Rankin JS, Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier L, Reves JG, Pryor DB *et al.* Ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1989;79:1116-1121.
38. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.

39. Ellis SG, Whitlow PL, Raymond RE, Schneider JP. Impact of mitral regurgitation on long-term survival after percutaneous coronary intervention. *Am.J.Cardiol.* 2002;89:315-18.
40. Di Donato M, Frigiola A, Menicanti L, Boghdabi A, Badia T, Neagu A *et al.* Moderate ischemic mitral regurgitation and coronary artery bypass surgery: effect of mitral repair on clinical outcome. *J.Heart Valve Dis.* 2003;12:272-79.
41. Harris KM, Sundt TM, III, Aeppli D, Sharma R, Barzilai B. Can late survival of patients with moderate ischemic mitral regurgitation be impacted by intervention on the valve? *Ann.Thorac.Surg.* 2002;74:1468-75.
42. Tolis GA, Jr., Korkolis DP, Kopf GS, Elefteriades JA. Revascularization alone (without mitral valve repair) suffices in patients with advanced ischemic cardiomyopathy and mild-to-moderate mitral regurgitation. *Ann.Thorac.Surg.* 2002;74:1476-80.
43. Connolly MW, Gelbfish JS, Jacobowitz IJ, Rose DM, Mendelsohn A, Cappabianca PM *et al.* Surgical results for mitral regurgitation from coronary artery disease. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1986;91:379-88.
44. Akins CW, Hilgenberg AD, Buckley MJ, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Daggett WM *et al.* Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation. *Ann.Thorac.Surg.* 1994;58:668-75.
45. Cohn LH, Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Sullivan TE, Collins JJ, Jr. *et al.* The effect of pathophysiology on the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: operative and late risks of repair versus replacement. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1995;9:568-74.
46. Hausmann H, Siniawski H, Hetzer R. Mitral valve reconstruction and replacement for ischemic mitral insufficiency: seven years' follow up. *J.Heart Valve Dis.* 1999;8:536-42.
47. van Herwerden LA, Tjan D, Tijssen JG, Quaegebeur JM, Bos E. Determinants of survival after surgery for mitral valve regurgitation in patients with and without coronary artery disease. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1990;4:329-35.
48. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N.Engl.J.Med.* 1996;335:407-16.
49. Dion R, Benetis R, Elias B, Guennaoui T, Raphael D, Van Dyck M *et al.* Mitral valve procedures in ischemic regurgitation. *J.Heart Valve Dis.* 1995;4 Suppl 2:S124-S129.
50. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J *et al.* Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001;122:1125-41.
51. Chen FY, Adams DH, Aranki SF, Collins JJ, Jr., Couper GS, Rizzo RJ *et al.* Mitral valve repair in cardiomyopathy. *Circulation* 1998;98:II124-II127.

52. Hendren WG, Nemec JJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Stewart RW *et al.* Mitral valve repair for ischemic mitral insufficiency. *Ann.Thorac.Surg.* 1991;52:1246-51.
53. Kay GL, Kay JH, Zubiate P, Yokoyama T, Mendez M. Mitral valve repair for mitral regurgitation secondary to coronary artery disease. *Circulation* 1986;74:I88-I98.
54. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1998;115:381-86.
55. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, Onnasch J, Doll N, Walther T *et al.* Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2003;23:1017-22.
56. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, Canosa C, Iaco AL. Optimal length of pericardial strip for posterior mitral overreductive annuloplasty. *Ann.Thorac.Surg.* 2003;75:1982-84.
57. Miller DC. Ischemic mitral regurgitation redux--to repair or to replace? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001;122:1059-62.
58. Timek TA, Lai DT, Tibayan F, Liang D, Daughters GT, Dagum P *et al.* Septal-lateral annular cinching abolishes acute ischemic mitral regurgitation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2002;123:881-88.
59. Timek TA, Lai DT, Tibayan FA, Daughters GT, Liang D, Dagum P *et al.* Septal-lateral annular cinching ('SLAC') reduces mitral annular size without perturbing normal annular dynamics. *J.Heart Valve Dis.* 2002;11:2-9.
60. Dagum P, Timek TA, Green GR, Lai D, Daughters GT, Liang DH *et al.* Coordinate-free analysis of mitral valve dynamics in normal and ischemic hearts. *Circulation* 2000;102:III62-III69.
61. Timek TA, Lai DT, Tibayan F, Liang D, Rodriguez F, Daughters GT *et al.* Annular versus subvalvular approaches to acute ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2002;106:I27-I32.
62. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, Di Giammarco G, Iaco AL, Teodori G *et al.* Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann.Thorac.Surg.* 2004;77:1989-97.
63. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG *et al.* Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
64. Galassi AR, Nihoyannopoulos P, Pupita G, Odawara H, Crea F, McKenna WJ. Assessment of colour flow imaging in the grading of valvular regurgitation. *Eur.Heart J* 1990;11:1101-08.
65. Niczyporuk MA, Miller DC. Automatic tracking and digitization of multiple radiopaque myocardial markers. *Comput.Biomed.Res.* 1991;24:129-42.
66. Daughters GT, Sanders WJ, Miller DC, Schwartzkopf A, Mead CW, Ingels NB, Jr. A comparison of two analytical systems for three-dimensional reconstruction from biplane videoradiograms. *Proc Comp Cardiol (IEEE)* 1988;15:79-82.

67. Moon MR, DeAnda A, Jr., Daughters GT, Ingels NB, Jr., Miller DC. Experimental evaluation of different chordal preservation methods during mitral valve replacement. *Ann.Thorac.Surg.* 1994;58:931-43.
68. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, Ye X, Zakow P, Sussman M *et al.* Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001;122:1107-24.
69. Corin WJ, Monrad ES, Murakami T, Nonogi H, Hess OM, Krayenbuehl HP. The relationship of afterload to ejection performance in chronic mitral regurgitation. *Circulation* 1987;76:59-67.
70. Nkomo VT, Gardin JM, and Skelton TN. Burden of valvular heart diseases: a population based study. 2006.
71. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kereiakes DJ *et al.* Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am.Heart J.* 1997;133:663-73.
72. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC, Jr., Gersh BJ, Basta L *et al.* Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997;96:827-33.
73. Vicente VT, Valdes CM, Garcia AA, Soria AF, Fernandez PJ, Perez LF *et al.* [Mitral valve insufficiency in acute myocardial infarction. Assessment with pulsed and coded Doppler color]. *Arch.Inst.Cardiol.Mex.* 1991;61:117-21.
74. Ma HH, Honma H, Munakata K, Hayakawa H. Mitral insufficiency as a complication of acute myocardial infarction and left ventricular remodeling. *Jpn.Circ.J.* 1997;61:912-20.
75. Alam M, Thorstrand C, Rosenhamer G. Mitral regurgitation following first-time acute myocardial infarction--early and late findings by Doppler echocardiography. *Clin.Cardiol.* 1993;16:30-34.
76. Neskovic AN, Marinkovic J, Bojic M, Popovic AD. Early predictors of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1999;84:329-32, A8.
77. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, Jones DE, Grines CL. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* 1997;42:151-57.
78. Tenenbaum A, Leor J, Motro M, Hod H, Kaplinsky E, Rabinowitz B *et al.* Improved posterobasal segment function after thrombolysis is associated with decreased incidence of significant mitral regurgitation in a first inferior myocardial infarction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1995;25:1558-63.

79. Fleischmann KE, Lee RT, Come PC, Goldman L, Cook EF, Weissman MA *et al.* Impact of valvular regurgitation and ventricular dysfunction on long-term survival in patients with chest pain. *Am.J.Cardiol.* 1997;80:1266-72.
80. de Servi S, Vaccari L, Assandri J, Poma E, Cioffi P, Scire A *et al.* Clinical significance of mitral regurgitation in patients with recent myocardial infarction. *Eur.Heart J.* 1988;9 Suppl F:5-9.
81. Sharma SK, Seckler J, Israel DH, Borrico S, Ambrose JA. Clinical, angiographic and anatomic findings in acute severe ischemic mitral regurgitation. *Am.J Cardiol.* 1992;70:277-80.
82. Fox AC, Glassman E, Isom OW. Surgically remediable complications of myocardial infarction. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 1979;21:461-84.
83. Barbour DJ, Roberts WC. Rupture of a left ventricular papillary muscle during acute myocardial infarction: analysis of 22 necropsy patients. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1986;8:558-65.
84. Wei JY, Hutchins GM, Bulkley BH. Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: a potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann.Intern.Med.* 1979;90:149-52.
85. Voci P, Bilotta F, Caretta Q, Mercanti C, Marino B. Papillary muscle perfusion pattern. A hypothesis for ischemic papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1995;91:1714-18.
86. Coma-Canella I, Gamallo C, Onsurbe PM, Jadraque LM. Anatomic findings in acute papillary muscle necrosis. *Am.Heart J.* 1989;118:1188-92.
87. Van Dantzig JM, Delemarre BJ, Koster RW, Bot H, Visser CA. Pathogenesis of mitral regurgitation in acute myocardial infarction: importance of changes in left ventricular shape and regional function. *Am.Heart J.* 1996;131:865-71.
88. Bordalo e Sa AL, Gonzalez DS, Leon MG, de Sa EP, Pais F, Araujo A *et al.* [The clinical significance of mitral insufficiency detected by Doppler echocardiography in acute myocardial infarct]. *Rev.Port.Cardiol.* 1993;12:7, 15-7, 21.
89. ESC Guidelines on the management of valvular heart disease. 2457. 2012.
90. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, Gersh BJ, Edwards WD, Tajik AJ. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am.J.Cardiol.* 1983;51:373-77.
91. Glasson JR, Komeda M, Daughters GT, Foppiano LE, Bolger AF, Tye TL *et al.* Most ovine mitral annular three-dimensional size reduction occurs before ventricular systole and is abolished with ventricular pacing. *Circulation* 1997;96:II-22.
92. Glasson JR, Komeda M, Daughters GT, Bolger AF, Karlsson MO, Foppiano LE *et al.* Early systolic mitral leaflet "loitering" during acute ischemic mitral regurgitation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1998;116:193-205.

93. Hueb A, Jatene F, Moreira L, Pomerantzeff P, Kallas E, de Oliveira S. Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: New insights from anatomic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1216-24.
94. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Zasio MK, Bailey L, Liang D *et al*. Annular remodeling in chronic ischemic mitral regurgitation: ring selection implications. *Ann.Thorac.Surg.* 2003;76:1549-54.
95. Grande-Allen K, Barber J, Klatka J, Vesely I, Moravec C, McCarthy P. Reduced Extensibility and Increased Stiffness of Mitral Leaflets and Chordae in End-Stage Heart Failure. *Circulation* 2003;108[17], IV-368: A1717.
96. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Stein PD *et al*. Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1992;19:1101-05.
97. Gorman RC, McCaughan JS, Ratcliffe MB, Gupta KB, Streicher JT, Ferrari VA *et al*. Pathogenesis of acute ischemic mitral regurgitation in three dimensions. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1995;109:684-93.
98. Kinney EL, Frangi MJ. Value of two-dimensional echocardiographic detection of incomplete mitral leaflet closure. *Am.Heart J.* 1985;109:87-90.
99. Becker AE, Anderson RH. Mitral insufficiency complicating acute myocardial infarction. *Eur.J.Cardiol.* 1975;2:351-59.
100. Burch GE, DePasquale NP, Phillips JH. The syndrome of papillary muscle dysfunction. *Am.Heart J.* 1968;75:399-415.
101. Kisanuki A, Otsuji Y, Kuroiwa R, Murayama T, Matsushita R, Shibata K *et al*. Two-dimensional echocardiographic assessment of papillary muscle contractility in patients with prior myocardial infarction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993;21:932-38.
102. Mittal AK, Langston M, Jr., Cohn KE, Selzer A, Kerth WJ. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study. *Circulation* 1971;44:174-80.
103. Llaneras MR, Nance ML, Streicher JT, Linden PL, Downing SW, Lima JA *et al*. Pathogenesis of ischemic mitral insufficiency. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1993;105:439-42.
104. Bhatnagar SK, al Yusuf AR. Significance of a mitral regurgitation systolic murmur complicating a first acute myocardial infarction in the coronary care unit--assessment by colour Doppler flow imaging. *Eur.Heart J.* 1991;12:1311-15.
105. Zhang H, Otsuji Y, Uemura T, Kumanhoso T, Yu B, Zhou X *et al*. Different Mechanisms of Ischemic Mitral Regurgitation in patients with Anterior and Inferior Myocardial Infarctions. *Circulation* 2003;108[17], IV-432: A1991.



106. Sabbah HN, Kono T, Rosman H, Jafri S, Stein PD, Goldstein S. Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure. *Am.Heart J.* 1992;123:961-66.
107. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1992;20:1594-98.
108. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 1997;96:1826-34.
109. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL *et al.* Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997;96:1999-2008.
110. Herold Innere Medizin. 2007.
111. Vantrimpont MD, Rouleau MD, Wun P, Ciampi P. Additive Beneficial Effects of Beta-Blockers to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:229-36.
112. Vantrimpont MD, Rouleau MD, Wun P, Ciampi P. Additive Beneficial Effects of Beta-Blockers to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:229-36.
113. Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, Cabell CH, Anstrom KJ, Felker GM *et al.* Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II103-II110.
114. Herold Innere Medizin. 2007.
115. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR *et al.* Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994;24:1536-43.
116. Enriquez-Sarano M. Timing of mitral valve surgery. *Heart* 2002;87:79-85.
117. STARR A, EDWARDS ML. Mitral replacement: the shielded ball valve prosthesis. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1961;42:673-82.
118. David TE, Burns RJ, Bacchus CM, Druck MN. Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendineae. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1984;88:718-25.

119. Hansen DE, Cahill PD, Derby GC, Miller DC. Relative contributions of the anterior and posterior mitral chordae tendineae to canine global left ventricular systolic function. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1987;93:45-55.
120. Hetzer R, Bougioukas G, Franz M, Borst HG. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendineae - revival of a seemingly forgotten concept. I. Preliminary clinical report. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1983;31:291-96.
121. Schäfers H-J, Rossaint R. *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*, 1. Auflage ed. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin; 2003.
122. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Zasio MK, Bailey L, Liang D *et al.* Does septal-lateral annular cinching work for chronic ischemic mitral regurgitation? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2004;127:654-63.
123. Gorman JH, III, Gorman RC, Jackson BM, Enomoto Y, St John-Sutton MG, Edmunds LH, Jr. Annuloplasty ring selection for chronic ischemic mitral regurgitation: lessons from the ovine model. *Ann.Thorac.Surg.* 2003;76:1556-63.
124. De Simone R, Wolf I, Mottl-Link S, Hoda R, Mikhail B, Sack FU *et al.* A clinical study of annular geometry and dynamics in patients with ischemic mitral regurgitation: new insights into asymmetrical ring annuloplasty. *Eur.J Cardiothorac.Surg* 2006;29:355-61.
125. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Wada N, Kawamoto T, Toyota E *et al.* Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial infarction: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2005;112:I458-I462.
126. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Akasaka T, Yoshida K. Geometric deformity of the mitral annulus in patients with ischemic mitral regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:447-52.
127. Kaji S, Nasu M, Yamamuro A, Tanabe K, Nagai K, Tani T *et al.* Annular geometry in patients with chronic ischemic mitral regurgitation: three-dimensional magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005;112:I409-I414.
128. Gatti G and Pinamonti. Mitral annuloplasty with IMR ETlogix ring for ischemic mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *J Heart Valve Dis.* 2012.
129. David TE, Uden DE, Strauss HD. The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. *Circulation* 1983;68:II76-II82.
130. Bach DS. Choice of prosthetic heart valves:update for the next generation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;42:1717-19.
131. Replogle RL, Campbell CD. Surgery for mitral regurgitation associated with ischemic heart disease. Results and strategies. *Circulation* 1989;79:I122-I125.

132. Byrne JG, Aklog L, Adams DH. Assessment and management of functional or ischaemic mitral regurgitation. *Lancet* 2000;355:1743-44.
133. Stewart WJ, Currie PJ, Salcedo EE, Klein AL, Marwick T, Agler DA *et al.* Evaluation of mitral leaflet motion by echocardiography and jet direction by Doppler color flow mapping to determine the mechanisms of mitral regurgitation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1992;20:1353-61.
134. James KB, Marwick T, Cosgrove DM. Underestimation of mitral regurgitation under general anesthesia. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1992;104:534-35.
135. Umana JP, Salehizadeh B, DeRose JJ, Jr., Nahar T, Lotvin A, Homma S *et al.* "Bow-tie" mitral valve repair: an adjuvant technique for ischemic mitral regurgitation. *Ann.Thorac.Surg.* 1998;66:1640-46.
136. The cardiothoracic surgery network, Alfieri stitch. 2014.
137. Timek TA, Nielsen SL, Lai DT, Tibayan FA, Liang D, Rodriguez F *et al.* Edge-to-Edge Mitral Valve Repair Without Ring Annuloplasty for Acute Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation* 2003;108:II122-II127.
138. Timek TA, Nielsen SL, Liang D, Lai DT, Dagum P, Daughters GT *et al.* Edge-to-edge mitral repair: gradients and three-dimensional annular dynamics in vivo during inotropic stimulation\*1. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;19:431-37.
139. Kinnaird TD, Munt BI, Ignaszewski AP, Abel JG, Thompson RC. Edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: an echocardiographic study of the hemodynamic consequences. *J Heart Valve Dis.* 2003;12:280-86.
140. Agricola E, Maisano F, Oppizzi M, De Bonis M, Torracca L, La Canna G *et al.* Mitral valve reserve in double-orifice technique: an exercise echocardiographic study. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:637-43.
141. Nielsen SL, Timek TA, Lai DT, Daughters GT, Liang D, Hasenkam JM *et al.* Edge-to-Edge Mitral Repair: Tension on the Approximating Suture and Leaflet Deformation During Acute Ischemic Mitral Regurgitation in the Ovine Heart. *Circulation* 2001;104:29I-35.
142. Votta E, Maisano F, Soncini M, Redaelli A, Montevocchi FM, Alfieri O. 3-D computational analysis of the stress distribution on the leaflets after edge-to-edge repair of mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:810-22.
143. Bhudia SK, McCarthy PM, Smedira NG, Lam BK, Rajeswaran J, Blackstone EH. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann.Thorac.Surg.* 2004;77:1598-606.
144. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, Ficarra E, Pagliaro M, Torracca L *et al.* Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: role of the "edge-to-edge" technique. *Circulation* 2005;112:I402-I408.

145. Alfieri O, Elefteriades JA, Chapolini RJ, Steckel R, Allen WJ, Reed SW *et al.* Novel suture device for beating-heart mitral leaflet approximation. *Ann.Thorac Surg* 2002;74:1488-93.
146. Alfieri O. Alfieri stitch and its impact on mitral clip. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2011.
149. westby. Mitra Clip geöffnet/geschlossen. 2014.
150. Feldman T. 60th Annual Scientific Sessions. *N.Engl.J Med.* 2011.
151. Daimon M, Shiota T, Gillinov AM, Hayase M, Ruel M, Cohn WE *et al.* Percutaneous mitral valve repair for chronic ischemic mitral regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiographic study in an ovine model. *Circulation* 2005;111:2183-89.
152. Maniu CV, Patel JB, Reuter DG, Meyer DM, Edwards WD, Rihal CS *et al.* Acute and chronic reduction of functional mitral regurgitation in experimental heart failure by percutaneous mitral annuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1652-61.
153. Webb JG, Harnek J, Munt BI, Kimblad PO, Chandavimol M, Thompson CR *et al.* Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation* 2006;113:851-55.
154. Circulation, Interventions. *Circulation* 2014.
155. Kincaid EH, Riley RD, Hines MH, Hammon JW, Kon ND. Anterior leaflet augmentation for ischemic mitral regurgitation. *Ann.Thorac Surg* 2004;78:564-68.
156. de varennes B. Initial Results of Posterior Leaflet Extension for Severe Type IIIb IMR. *Circulation* 2009.
157. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Conrad C, Chow CM, Sullivan S *et al.* Chordal Cutting: A New Therapeutic Approach for Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation* 2001;104:1958-63.
158. Messas E, Pouzet B, Touchot B, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Desnos M *et al.* Efficacy of Chordal Cutting to Relieve Chronic Persistent Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation* 2003;108:II1111-II1115.
159. Murashita T, Okada. Midterm Outcomes of Chordal Cutting in Combination with Downsized Ring Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation. *Ann.Thorac Cardiovasc Surg* 2014.
160. Hung J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Supple G, Sullivan S, Levine RA. Reverse Ventricular Remodeling Reduces Ischemic Mitral Regurgitation: Echo-Guided Device Application in the Beating Heart. *Circulation* 2002;106:2594-600.

161. Hvass U, Tapia M, Baron F, Pouzet B, Shafy A. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. *Ann.Thorac Surg* 2003;75:809-11.
162. McCarthy P, Takagaki M, Ochiai Y, Young J, Tabata T, Shiota T *et al.* Device-based change in left ventricular shape: A new concept for the treatment of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:482-90.
163. Schenk S, Reichenspurner H, Boehm DH, Groetzner J, Schirmer J, Detter C *et al.* Myosplint implant and shape-change procedure: intra- and peri-operative safety and feasibility. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2002;21:680-86.
164. Guccione JM, Salahieh A, Moonly SM, Kortsmi J, Wallace AW, Ratcliffe MB. Myosplint decreases wall stress without depressing function in the failing heart: a finite element model study. *The Annals of Thoracic Surgery* 2003;76:1171-80.
165. Fukamachi K, Popovic ZB, Inoue M, Doi K, Schenk S, Ootaki Y *et al.* Changes in mitral annular and left ventricular dimensions and left ventricular pressure-volume relations after off-pump treatment of mitral regurgitation with the Coapsys device. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2004;25:352-57.
166. Fukamachi K, Inoue M, Popovic ZB, Doi K, Schenk S, Nemeh H *et al.* Off-pump mitral valve repair using the Coapsys device: a pilot study in a pacing-induced mitral regurgitation model. *Ann.Thorac.Surg.* 2004;77:688-92.
167. Ciarka A BJDVVMBEKRDRBJVdVN. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *Am J Cardiol* 2010;106:395-401.
168. Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, Ueno T, Zhu F, Mizukami N *et al.* Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation* 2006;114:I529-I534.
169. Gorman JH, III, Jackson BM, Gorman RC, Kelley ST, Gikakis N, Edmunds LH, Jr. Papillary muscle discoordination rather than increased annular area facilitates mitral regurgitation after acute posterior myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:II124-II127.
170. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM *et al.* Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007;49:2191-201.
171. Daimon M, Fukuda S, Adams DH, McCarthy PM, Gillinov AM, Carpentier A *et al.* Mitral valve repair with Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation: early echocardiographic results from a multi-center study. *Circulation* 2006;114:I588-I593.
172. Magne J, Senechal M, Mathieu P, Dumesnil JG, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1692-701.

## **7. DANKSAGUNG**

Herrn Univ. Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers (Direktor der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg) danke ich für die Möglichkeit, an der Klinik für Thorax- und Herz- Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes zu promovieren.

Herrn PD Dr. Frank Langer (Abteilung für Thorax- und Herz- Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg/Saar) danke ich für die Idee dieses interessanten Themas und die außerordentliche Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Ganz besonders möchte ich mich für die vielen nicht nur fachspezifischen, sondern auch ganz persönlichen Gespräche bedanken, die Herr PD Dr. Frank Langer mit unendlicher Geduld mit mir führte.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mir mein Medizin-Studium und damit auch diese Dissertation ermöglicht hat.

## 9. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

1. Frank Langer, Takashi Kuniyara, **Klaus Hell**, Rene Schramm, Kathrin I. Schmidt, Diana Aicher, Michael Kindermann, Hans-Joachim Schäfers:  
RING+STRING: Successful Repair Technique for Ischemic Mitral Regurgitation  
With Severe Leaflet Tethering *Circulation* 2009;120;S85-S91